UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1951-1952 — N° 18

L'ARSÉNOTHÉRAPIE DANS LES LEUCOSES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 23 avril 1952

par

BENTOLILA AIMÉ

Né le 28 août 1925 à Alger

MEMBRES DU JURY :

MM. BENHAMOU, Professeur de Clinique des maladies infectieuses	Président
LEVI-VALENSI, Professeur de Clinique de Phtisiologie	Juges
LAFFARGUE, Agrégé (Anatomie Pathologique)	Juges
FABREGOULE, Agrégé (Médecine)	Juges

1952

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1951-1952 — N° 18

L'ARSÉNOTHÉRAPIE DANS LES LEUCOSES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 23 avril 1952

par

BENTOLILA AIMÉ

Né le 28 août 1925 à Alger

MEMBRES DU JURY :

MM. BENHAMOU, Professeur de Clinique des maladies infectieuses	Président
LEVI-VALENSI, Professeur de Clinique de Phtisiologie	Juges
LAFFARGUE, Agrégé (Anatomie Pathologique)	
FABREGOULE, Agrégé (Médecine)	

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM.	SARROUY (O. ✻, ⛨, ⚕, A. ✪).
Doyens honoraires		LEBLANC (✻, ⚕, I. ✪).
		GILLOT (I. ✪).
		LAFFONT (O. ✻. ⚕, I. ✪,O.S)
		LEBON (C. ✻, ⚕, I. ✪).
Assesseur		GIBERTON (✻, I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	AUBRY (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Clinique des maladies infectieuses		BENHAMOU (C. ✻, ⚕, I. ✪).
Histologie et embryologie		KEHL (I. ✪).
Chimie biologique et médicale		GIBERTON (✻, I. ✪).
Matière médicale		FOURMENT (✻, I. ✪, M. A.).
Clinique obstétricale et gynécologique		LAFFONT (O. ✻, ⚕, I. ✪,O.S).
Clinique thérapeutique médicale		LEBON (C. ✻, ⚕, I. ✪).
Physiologie		MALMEJAC (✻, I. ✪).
Anatomie pathologique et oncologie humaine et comparée		MONTPELLIER (✻, I. ✪).
Physique médicale		PORTES (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Clinique de dermato-syphiligraphie		HADIDA (⚕).
Anatomie		RIBET (de) (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile		SARROUY (O. ✻, ⛨, ⚕, A. ✪).
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie intertropicale		TOULANT (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Chimie générale pharmaceutique		GRANGAUD (A. ✪).
Clinique chirurgicale		DUBOUCHER (✻, I. ✪).
Thérapeutique chirurgicale		N...
Hygiène, hydrologie et climatologie		LACROIX (✻, ⚕, I. ✪).
Pathologie générale et médicale		RAYNAUD R. (⚕).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		LOMBARD (✻, ⚕, I, ✪).
Pharmacie chimique et toxicologie		MONNET (A. ✪).
Clinique de neuro-psychiatrie		MANCEAUX (✻, ⚕).
Parasitologie et zoologie médicale		MANDOUL (A. ✪).
Médecine légale et médecine du travail		THIODET (✻, ⚕, A. ✪).
Bactériologie		FABIANI (A. ✪).
Clinique urologique		SABADINI (⚕, I. ✪).
Botanique		ROQUES (I. ✪).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		GIRAUD (✻).
Clinique de phtisiologie		LEVI-VALENSI (✻, ⚕).
Pathologie chirurgicale		N...
Accouchement et Obstétricie sociale		HOUEL (O. ✻, ⚕, I. ✪).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (✻, ⚜, I. ✿).
CABANES. (✻, ⚜, I. ✿).
COURRIER (O. ✻, ⚜, I. ✿).
GILLOT (I. ✿).
LEBLANC (✻, ⚜, I. ✿).
MM. ABOULKER (✻, ⚜, I. ✿).
POROT (I. ✿).
RAYNAUD M. (✻, ⚜, I.
WEBER (I. ✿).

MAITRES DES CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON.
Physique médicale	CHECHAN (I. ✿).
Pharmacie	COLLET.

AGREGES

Accouchement	MM. N...
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
Pédiatrie	COMBE.
Chirurgie	N...
	LIARAS.
	VERGOZ (✻, ⚜).
Anatomie	BOURGEON (⚜).
Histologie et embryologie	N...
Chimie médicale	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE.
Médecine légale	MICHAUX.
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Oto-rhino-laryngologie	N...
Dermato-syphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie générale pharmaceutique	N...
Neuro-psychiatrie	SUTTER (✻, ⚜).
Ophtalmologie	LARMANDE.
Odonto-stomatologie	PERI.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES SANS LIMITE DE TEMI

Obstétrique	MM JAHIER (A. ✿).
Chirurgie	GOINARD (A. ✿).

AGREGE LIBRE

Physiologie	M. BATTEZ.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A MES PARENTS,

A MES MAITRES,

A MES AMIS,

A tous ceux qui ont participé,
à la réalisation de ce travail,

JE DEDIE CETTE THESE.

INTRODUCTION

La chimiothérapie moderne des leucoses, si elle ne parvient pas à détruire sélectivement les cellules malignes, ou à provoquer leur retour à la normale, est susceptible cependant de rétablir des conditions de vie acceptables et peut-être même de reculer l'échéance fatale.

La durée de la survie des malades traités doit être, en effet, appréciée par rapport à l'évolution naturelle de la maladie (41).

Le traitement des leucoses malignes malgré l'avènement des antagonistes de l'acide pteroyl-glutamique, demeure illusoire.

Deux médicaments : l'arsenic et plus récemment l'uréthane, employés isolément ou de concert avec les Rayons X, partagent la faveur de la cure des leucoses chroniques et plus particulièrement de la leucémie myeloïde.

L'arsenic, vieille médication, toujours en vogue dans les pays Anglo-saxons, est peu répandue en France.

Nous nous proposons, dans ce travail, inspiré par

notre bienveillant Maître, Monsieur le Professeur BENHAMOU, d'étudier l'arsénothérapie dans les leucoses, notamment sous forme de liqueur arsenicale de Fowler.

Nous illustrerons l'étude bibliographique, par la publication des résultats obtenus dans notre Service, à l'aide de cette préparation.

Bien que le mécanisme intime d'action de l'Arsenic sur le processus leucosique ne soit pas encore pleinement intelligible, la portée pratique de cette drogue demeure significative.

PLAN

Après avoir succintement évoqué les notions anatomo-cliniques essentielles à la compréhension des leucoses, nous aborderons l'étude thérapeutique en montrant l'intérêt de certaines médications et en particulier de l'Uréthane, puis nous essaierons de faire le point sur l'arsénothérapie.

Le traitement arsenical, proprement dit, sera envisagé à la lumière des travaux étrangers :

— l'historique ;

— les différentes préparations en usage dont le Soluté de Fowler ;

— le mode d'action dans les différentes formes de la maladie ;

— l'administration : posologie

voies

avantages

inconvénients

— l'étude comparative avec la ratiothérapie et l'Uréthane,

seront considérés successivement.

Nos observations revues par nos chefs de Clinique, Messieurs les Docteurs André ALBOU et Bernard FERRAND, viendront corroborer notre exposé.

CHAPITRE I

RAPPEL SUR LES LEUCOSES

Les leucoses sont une entité morbide, de terminaison fatale, définie du point de vue anatomopathologique, par cinq grands caractères qui témoignent du réveil du système réticulo endothélial hémoformateur de Laguesse :

1°) la métaplasie explique la diffusion du processus et les localisations aberrantes :

cutanées,

conjonctivales ;

2°) l'hyperplasie donne au sang l'aspect leucosique par l'accumulation, en grand nombre des leucocytes, d'où le nom de « sang blanc » :

3°) les troubles maturatifs traduits par l'hiatus leucemicus ;

4°) Les anomalies morphologiques : inversions des rapports nucléo-cytoplasmiques (N/P) et nucléo-nucléolaires (N/N) ;

5°) l'inhibition des lignées non leucosiques à l'origine de l'anémie, de la leucopénie de la thrombopénie.

Nous allons prendre comme type de description, la leucose Myéloïde chronique, forme la plus fréquente.

Elle survient habituellement à la quarantaine. Le début clinique est insidieux, progressif, extensif.

La splénomégalie est le signe d'appel.

Les autres signes : asthénie,
température légère,
hépatomégalie,

sont de moindre importance.

Il s'agit d'une rate dure, généralement indolore, pouvant atteindre des dimensions considérables.

Les incisures sont conservées, contrairement à la rate paludéenne, qui reste globuleuse.

La maladie peut évoluer spontanément, en deux à quatre ans, par poussées.

Des complications de divers ordres, peuvent hâter le cours de la maladie :

— Mécanique: ascite et œdème des membres inférieurs. conséquence de l'importante splénomégalie, thromboses.

— Infectueux : infections aigües et chroniques dont la tuberculose.

Enfin hémorragique: hémorragies cutanées et viscérales.

Le diagnostic est habituellement fait par la lame de sang qui montre, dans les formes leucémiques, l'augmentation de la numération blanche avec modification de l'équilibre leucocytaire en faveur des formes granuleuses et présence de cellules immatures.

Dans les formes leucopéniques et aleucémiques, on aura recours à la ponction sternale.

La leucose lymphoïde chronique est d'apparition tardive, après cinquante ans.

L'adénopathie localisée ou généralisée est le premier signe qui attire l'attention.

Les ganglions sont durs, isolés, mobiles sur les plans profonds ,sans périadénite.

Les dermato-leucoses sont ici fréquentes.

L'atteinte pluri glandulaire constitue parfois un syndrôme de Miculiez.

L'évolution s'étend sur deux à six ans et les accidents évolutifs sont de même nature que ceux qui surviennent dans les leucoses myéloïdes chroniques.

L'adénopathie médiastinale peut donner des signes de compression bronchiques.

L'hémogramme et éventuellement d'adénogramme, dans les formes aleucémiques tranchent le diagnostic.

Ici, lymphocytes et lymphoblastes dominent l'équilibre leucocytaire.

La leucose aiguë survient avec prédilection dans l'enfance.

Contrairement aux formes chroniques, le début clinique est brusque, marqué de manifestations, infectueuses,

notamment bucco-pharyngées, et hémorragiques : Epistaxis, gingivorragies, purpura.

L'anémie, la granulopénie, la thrombopénie, sont plus que précédemment intenses.

Des tumeurs osseuses : chlorome, peuvent apparaître tout comme dans les formes lymphoïdes et myéloïdes chroniques.

Le malade expire en quelques mois, dans l'hyperthermie, l'infection, l'hémorragie.

La formule et numération fait la diagnose. Les cellules blastiques, souches, jeunes, sont d'une particulière abondance.

L'étiologie des leucoses se perd avec celle des cancers. On a tout invoqué : agents toxiques et infectueux.

Les leucoses expérimentales chez les oiseaux et les souris tendent à prouver la nature virusienne de l'agent, la transmission spontanée de la maladie dans certaines lignées, et son déclanchement par certains agents cancérigènes.

Les rapports des leucoses avec les maladies du sang, les maladies de système, et les cancers, constituent autant d'intéressants problèmes.

LA THERAPEUTIQUE DES LEUCOSES

Soulignons, dès l'abord, le caractère palliatif des traitements en usage.

Les **mesures sympomatiques** s'adressent tout particulièrement aux leucoses aigües.

Quelques généralités avant l'étude des différents agents :

Dans les formes chroniques :

— les signe d'anémie ;

— la diathèse hémorragique ;

— la preuve d'un métabolisme basal augmenté (hyperpyréxie, amaigrissement) —, ou les signes de compression par une rate hypertrophiée ou une adénomégalie sont autant d'indications.

— Le chiffre leucocytaire n'est pas un guide en soi, car souvent on voit des individus en parfaite santé en dépit d'une hyperleucocytose.

Au cours du traitement, l'apparition d'adénomégalies chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique et l'accentuation de l'anémie dans les cas lymphoïdes chroniques sont d'une grave signification pronostique, la survie n'excédant pas habituellement quelques mois.

Les agents chimiques sont utilisés en dépit du profit certain de l'irradiation, à cause du développement éventuel de la radiorésistance.

Nombreux sont les auteurs qui prônent l'association radiothérapie-agent chimique car les preuves s'accumulent concernant l'influence favorable de la chimiothérapie dans les cas radioréfractaires.

Comme l'a fait remarquer Olmer (62), dans sa publication, il existe peut-être une longue période de latence, un stade infraclinique des leucoses qui serait accessible à la thérapeutique.

Les agents employés sont de natures diverses (41).

— **Physiques** : Rayons X et leurs substituts ;

— **Radium** : et tout récemment radio-éléments ;

— **Chimiques** : arsenic en premier lieu, objet de notre étude ; benzol, Uréthane, moutarde à l'azote, antagonistes

de l'acide ptéroyl-glutamique dans les leucoses aiguës notamment, acide myélokentrique et lymphokentrique extraits des urines de leucémiques, hormones dont l'A.C.T.H.

— **divers** : antimoniaux, tartrates de potassium, neuf, dix - diméthyle - un - deux benzanthracène, composés organométalliques du cuivre, du nickel et du zinc, progynon B et diéthyl-stilboestrol, tyrosinase, colchicine, sérum cytotoxique anti-réticulaire, P.A.B.A., splénectomie.

La **radiothérapie** sous forme localisée (rate, ganglions) ou généralisée, trouve dans les leucémies chroniques sa plus grande application.

Elle est contre indiquée au cours des poussées blastiques.

L'aplasie médullaire et le mal des rayons sont redoutables.

Les leucoses aiguës bénéficient peu de ce mode de thérapie. Les Rayons X, plutôt dangereux dans cette forme peuvent se montrer utiles pour réduire les signes de compression et l'hyperleucocytose.

Les **isotopes radioactifs** sont nombreux : phosphore radioactif (P. 32), sodium, manganèse, or, ils agissent dans le même sens que le radium et les Rayons X.

Les anciens agents chimiques comme : l'arsenic, et le benzol gardent encore de nos jours toute leur valeur, il faut cependant être avertis des dangers toxiques inhérents à cette dernière substance.

Au cours du traitement par les Rayons X, et les arsenicaux, une diète riche en hydrocarbones et pauvre en protéïnes est favorable, parce qu'elle offre une certaine protection pour le foie d'une part et limite la quantité de protéïnes exogènes au moment où les produits du catabolisme des protéïnes endogènes doivent être excrétés.

L'**Uréthane** est un des derniers venus des médicaments antileucémiques.

Paterson et ses collaborateurs (64 a) furent les premiers à l'employer suivant les expériences de Haddow et Sexton sur certaines tumeurs animales (30 a).

Les observations cliniques s'accumulent depuis.

Bédinger, Poucher, Limarzi (5) citent 17 cas aigus dans lesquels l'évolutions ne tire aucun profit du produit sinon qu'une baisse leucocytaire.

Watkins et ses collaborateurs (84) se rallient à cette opinion.

L'Uréthane est généralement plus active dans les leucoses myéloïdes chroniques que dans les variétés lymphoïdes chroniques (Paterson E. 64 b). Il amène dans chaque forme une normalisation du chiffre leucocytaire ainsi qu'une réduction du volume de la rate et des ganglions lymphatiques (Allen (1) - Creskoff (11) - Hirschboeck (33) - Schulze (73 a).

Craver (10) n'a obtenu des rémissions dans seulement 1/4 ou 1/3 de ses cas.

Piney (67 a) pense que l'Uréthane représente le meilleur traitement de la leucémie myéloïde chronique. Il a constaté, avec cet agent, une diminution du nombre des divisions cellulaires dont l'excès est l'un des troubles fondamentaux des leucémies.

Moeschlin (57 a), étudiant l'influence de l'Uréthane sur les mitoses de la moëlle osseuse leucémique, observe une importante diminution des divisions granulocytiques.

L'érythropoïède et la thrombopoïèse ne sont pas affecpar cet agent ou du moins à un moindre degré.

Dans les leucosses, le nombre des leucocytes peut-être normal, avec une moëlle osseuse montrant une inversion du rapport granulo-érythropoïétique : ceci indique, soit que les leucocytes malins sont plus influencés en particulier les granulocytes, que les leucocytes normaux, soit que le rythme mitotique élevé des cellules leucémiques augmente leur sensibilité à l'égard du poison.

Schulze (73 b) explique le mode d'action par l'inhibition exercée sur les cellules leucémiques.

Les résultats de Moeschlin (57 a) sont en plein accord avec le mécanisme d'action proposé par Dustin P. (18 a) et aussi avec les études plus récentes de Green et Lushbauch (28).

D'après Pierre Dustin (18 a) : l'éthyle carbamate est

un poison radiomimétique faible, le seul tissu de mamifère sur lequel la dégénérescence pycnonécrotique typique de la préprophase des cellules pourrait être observée étant l'intestin de la souris après une injection d'environ 1 gramme par kilogramme. Un obstacle aux mitoses des cellules rouges du sang est visualisé par la chute de la réticulocytose du lapin suivant l'injection de doses narcotiques.

Guyer et Claus (29) montrèrent indépendamment en 1947 que l'Uréthane diminuait le nombre des mitoses de la cornée.

Osgood et Chu (63) ont décrit dans des cultures de myélocytes in vitro, les destructions pycnotiques nucléaires.

Si l'Uréthane modifiait à l'instar de la Stilbamine le métabolisme des nucléoprotéïnes (Casperson) des cellules malignes du plasma, l'hypothèse émise par Haddow (30 a) et Sexton à propos de l'action inhibitrice de ce poison sur le métabolisme des nucléoprotéïnes serait vérifiée.

Les observations de Vogt (81) sur les mutations provoquées par l'uréthane chez la drosophile, est le fait que l'excrétion d'acide urique dans les leucémies myéloïdes baisse beaucoup plus rapidement après le carbamate que suivant la roëntgenthérapie (Storti - Mauri - Ventura (77) viennent appuyer cette dernière hypothèse.

De nombreux chercheurs ont testé le médicament dans les leucémies des souris (Engelbrech, Holm (19) Kirsch, baum (44 a), Law (49 a - 49 b), Weir (85) et des rats (Murphy) (58) quand des doses sub-anesthésiques sont données d'une manière répétée :

— la survie est prolongée, le nombre de leucocytes (dont les cellules immatures) est réduit ;

— le volume des ganglions lymphatiques et de la rate est diminué.

Deux réactions toxiques suivent la cure prolongée chez les animaux d'expérience :

— 1°) l'augmentation et la fréquence des adénomatoses plumonaires chez les rats (Jaffé) (40) et chez les souris (Nettlaship) (60). Jaffé (40) a montré qu'il en était de même chez l'homme.

— 2°) chez les chiens l'injection sous-cutanée de doses supérieures à celles dont on fait usage dans la thérapeutique humaine, engendre un purpura thrombopénique typique (Cruz) (12).

Administration

Watkins (84), Cooper et Giffin préconisent de ne pas dépasser 3 grammes, dose d'attaque poursuivie jusqu'à ce que la leucocytose s'abaisse, ce qui survient en général une à deux semaines après le début du traitement. A ce moment on diminue à 1 ou 2 grammes, la dose quotidienne. Le chiffre de 20.000 obtenu, un traitement d'entretien variable avec le cas comportera 0 gr. 50 ou 1 gramme d'uréthane quotidien, où son emploi discontinu et basé sur les examens de sang hebdomadaires.

Le médicament donné à la dose quotidienne de 3 à 4 grammes est parfois mal toléré par voie buccale, il est possible alors de l'administrer par voie intraveineuse avec une tolérance parfaite ; les injections sont de 1 à 2 grammes d'uréthane dans 200 centimètres cubes de sérum salé isotonique (Creskoff (11) - Hirschboeck (33) - Schluze (73 a).

Lorsque la diminution leucocytaire n'est pas obtenue après deux semaines, il est inutile de poursuivre la tentative. Le médicament doit être abandonné si les signes cliniques (forces, température, volume de la splénomégalie et des adénopathies ne subissent aucun changement, passé une semaine après la chute leucocytaire initiale.

L'anémie, la thrombopénie (Creskoff (11) qui persistent, s'aggravent ou apparaissent au cours du traiment, indiquent de l'interrompre et l'on risquerait l'Aplasie médullaire à le poursuivre.

Pour des raisons analogues, il convient d'être prudent dans l'emploi de l'uréthane à l'encontre des formes leucopéniques des leucoses.

Cependant, Piney (67 b) fait remarquer que les complications (hémorragies, agranulocytoses), sont d'une grande rareté. Si le traitement au lieu d'être interrompu puis repris après plusieurs semaines, est continue avec des doses réduites, pendant l'époque leucopénique.

En ce qui concerne l'**étude comparative de l'uréthane** avec la **radiothérapie,** il convient de mettre à l'**actif** de l'éthyl-carbamate son efficacité dans la radiorésistance, et en cas de contre indication des Rayons X : gravidité. **Au passif de la méthode,** l'inconstance des résultats que rien ne permet de prévoir, le risque d'aplasie médullaire et la qualité des rémissions en général moins bonnes qu'après la radiothérapie (Creskoff (11) - Fitz - Hugh - Frost - Osgood (63).

Notons cependant comme l'a fait Piney (67 b) que les dangers sont moindres que ceux de la radiothérapie si le médecin n'essaie pas d'obtenir un effet hâtif.

L'amélioration de l'hémogramme est plus rapide avec les Rayons X, mais il n'est pas possible de déterminer une dose d'entretien par ce mode. L'uréthane n'est pas d'usage si une amélioration urgente est nécessitée.

CHAPITRE II

L'ARSENOTHERAPIE

HISTORIQUE

Il est vraisemblable que l'action thérapeutique de l'arsenic dans le cancer, a plus que n'importe quelle autre substance, retenu l'attention des chercheurs depuis l'Antiquité (Haddow 1947) (30 b).

Cependant, l'intérêt apporté à l'arsenic fut grandement stimulé en 1865, quand Lissauer (51) décrivit dans les leucoses une amélioration symptômatique marquée suivant l'administration de Liqueur de Fowler.

Dans la seconde moitié du 19^{me} siècle, l'arsenic principalement sous forme de liqueur de Fowler, fut le remède standard des maladies du sang : utilisé pour relever le taux des globules rouges et de l'hémoglobine dans certaines anémies et pour réduire le nombre des cellules blanches dans les leucoses, (Forkner 1931) (24 a).

Avec l'avènement de la radiothérapie et la démonstration par Nicolas Senn (75) de son action favorable sur les leucoses, l'arsénothérapie tombe en désuétude.

Après cette période empirique, Forkner et Scott (24 a) restaurent scientifiquement le soluté de Fowler en 1931.

A la même époqe Naegeli de Zurich (59) conseille d'une manière parallèle cet agent chimiothérapique.

Actuellement, l'arsenic est préconisé tant par les auteurs américains que par l'Ecole Suisse en association d'une manière éclectique avec les Rayons X. En France, peu de crédit est accordé à ce médicament (Mallarmé) (55).

LES DIFFERENTES PREPARATIONS ARSENICALES

La **Liqueur de Fowler** fut la première préparation en usage (Lissauer 51).

Rummo de Naples prescrivait en 1894, (71) des injections sous-cutanées d'une solution **d'arséniate de soude à 1 %**, absolument indolore et ne laissant après elles aucune induration au niveau de la piqûre. (Pour obtenir des résultats il ne faut pas craindre d'employer des doses élevées) : Ainsi Rummo commençait à injecter 5 gouttes de la dite solution, soit 2 milligrammes, 5 d'arséniate de soude et il portait rapidement la dose jusqu'à 50 ou 60 gouttes (26 milligrammes d'arséniate de soude), par injection. Il continuait l'administration de ces doses élevées jusqu'à l'apparition des premiers symptômes d'intoxication arsenicale. De cette façon, il a pu faire 50 injections d'arséniate de soude sous-cutanées.

Il est dangereux d'employer le Novarsenobenzol et les arsenicaux inorganiques, bien qu'indiqués par certains auteurs.

Sept injections intraveineuse de **Novarsénobenzol** selon Holsti Osten, (35) en 1917, (Ogr 47) auraient suffi à guérir une leucémie myéloblastique.

L'Arsphénamine a été vantée par divers thérapeutes étrangers : Inaba en 1918, (39) Lowenburg en 1919, (52) Petren et Odin en 1925, (66) dans des leucémies aiguës.

En 1931, Naegeli (59) dans le traitement des myéloses chroniques lymphoïdes et myéloïdes donne soit de **l'arsacétine** pendant 2 ou 3 mois et trois fois par jour la dose de 0 g. 05, soit de l'**arsylène** 3 fois par jour 1 à 2 tablettes par voie orale.

Il faut faire ensuite à intervalles une série d'injections **d'acide arsénieux** suivant la formule de Tubunics, qui ne présente aucun danger (Hoffmann (34) - Laroche).

Pour l'injection de cet acide arsénieux, il augmente journellement la dose d'un milligramme jusqu'à atteindre 10 milligrammes.

Il poursuit pendant 6 jours cette dose de 10 milligrammes et peut même l'augmenter jusqu'à 15 milligrammes. D'après le comportement général, l'influence sur le tableau

sanguin et la tolérance, il reste donc 6 jours sur la dose maxima puis il régresse.

Eventuellement, quand le résultat n'est pas satisfaisant, après quatre semaines, il refait une nouvelle série d'injections.

Le traitement des myéloses aiguës est très ingrat mais il conseille tout de même comme dans les cas chroniques, l'emploi de l'arsenic et des rayons X combinés.

Arendt et Gloor (3) préconisent en 1932, une conduite thérapeutique semblable à celle de Naegeli et pensent qu'il faut à peine retenir pour les leucémies les doses massives d'arsenic sous forme de « **choc arsenical** » suivant la **méthode de Neisser.** Ils ne l'essaient d'ailleurs pas.

Forkner (24c) estime dans sa monographie en 1938 que la néoarsphénamine est sans valeur.

Dans les myéloses chroniques, les préparations organiques tels le **néosalvarsan,** s'avèrent sans utilité et devraient être proscrites (Piney et Wyard 67 c).

Block, Jacobson, Neal et Smith emploient le radio-arsenic (As 76) dans le traitement des leucémies et des maladies néoplasiques des tissus hématopoïétiques (7).

LA LIQUEUR ARSENICALE DE FOWLER

— Solutum Kalii arsénitis

— Soluté de Fowler.

La liqueur de Fowler est un soluté d'arsénite de potassium au centième (convention internationale) aromatisé avec de l'alcoolat de mélisse.

Elle fut inventée par Thomas FOWLER (26) de Stafford en Angleterre, médecin d'un asile d'aliénés, qui employait l'arsénite de potassium dans le traitement des fièvres intermittentes.

Ce médicament lui avait été signalé par Hugues, pharmacien de l'établissement, qui ayant reçu de Berlin des « gouttes contre la fièvre » en avait fait l'analyse et en avait établi la composition.

Cette préparation fut décrite dans le « Edimbourgh New Dispensatory » en 1794 et est encore utilisée avec des proportions inchangées : comme liqueur arsenicale de la pharmacopée britannique (British Pharmacopea) ou solution arsenite de potassium de la pharmacopée américaine (United Stades Pharmacopea). (Kendel et Leroy 42).

PREPARATION :

— Anhydride arsénieux . . . . . un gramme 1
— Carbonate dipotassique . . . . . un gramme 1
— Alcool à 90° . . . . . douze grammes 12
— Alcoolat de mélisse composé, trois grammes 3
— Eau distillée . . . q.s.q. . . . . cent grammes

— Introduire l'anhydride arsénieux et le carbonate dipotassique dans un petit ballon en verre, taré.

— Ajouter deux grammes d'eau et chauffer en agitant jusqu'à dissolution complète.

— Ajouter 40 grammes d'eau, puis l'alcool, l'alcoolat et enfin l'eau distillée pour faire exactement 100 grammes de solution.

— Filtrer.

La technique actuelle a été adoptée par le Codex de 1908. L'**alcoolat de mélisse** est ajoutée intentionnellement pour éviter les erreurs ; la formule primitive de Fowler comportait de la teinture de lavande.

L'alcool est ajouté pour éviter l'altération de la solution.

CARACTERES. — C'est un soluté limpide, incolore, à réaction alcaline.

Il donne les réactions des arsénites et sels de potassium.

ESSAI. — Peser dans une petite fiole cônique, 5 grammes de soluté.

— Ajouter 20 centimètres cubes d'eau distillée, puis un gramme de carbonate monosodique que l'on fait dissoudre en agitant.

— Titrer à l'aide de la solution décinormale d'iode en présence d'empoix d'amidon (R.)

— Soit **n** le nombre de centimètres cubes employés.

— Un centimètre cube de la solution $\frac{N}{10}$ d'iode = 0,00495 grammes d'anhydride arsénieux.

— Teneur pour cent en anhydride arsénieux du produit essayé :

$$\frac{n \times 0{,}004945}{5}$$

Ce soluté doit contenir le centième de son poids d'anhydride arsénieux.

ALTERATIONS. — Les altérations de la Liqueur de Fowler peuvent avoir diverses causes :

1°) la **réduction** de l'arsénite ou son **oxydation**.

a) le temps et aussi l'essence contenue dans l'alcoolat paraissent influer sur la disparition d'une certaine partie de l'arsenic, par réduction.

b) l'air et la réaction alcaline seraient la cause de l'oxydation de l'acide arsénieux et de sa transformation en arséniate.

2°) Le développement des microorganismes est connu depuis longtemps. Ce serait surtout un champignon désigné

par Marchand sous le nom d'hygrococus arsénicus. Ma
sait que le genre hygrococus n'existe pas, c'est don
champignon non déterminé, probablement un pénicillium

3°) Enfin, dans cette solution, il se forme assez sou
un dépôt de silicate dû à l'attaque du verre par l'ars
alcalin.

CONSERVATION. — Le soluté doit être déposé
de petits flacons bien remplis et complètement bouchés

Selon le Codex ; la conservation est assurée par l'a
tion d'alcool.

USAGES. — La Liqueur de Fowler est un médica
toxique INSCRIT AU TABLEAU A :

XXXIV gouttes = un gramme ou 0,01 gramme d
de arsénieux.

Outre ces multiples indications, cette solution est d
nue un agent leucotoxique dans les leucoses.

MODE D'ACTION

L'analyse de la littérature nous conduit à étudier séparément les résultats cliniques et les travaux expérimentaux.

L'apport histoclinique et biologique traitant de l'arsenic en tant qu'agent leucolysant est relativement important. C'est un bilan scientifique des modifications post-thérapeutiques subies par les éléments figurés du sang, les organes hématopoïètiques, l'état général, le métabolisme de base.

Cutler et Bradford (13) furent parmi les premiers à étudier quantitativement et scientifiquement les effets de l'arsenic sur les cellules du sang.

Ils publièrent en 1878, les résultats obtenus dans cinq cas étudiés au « Boston City Hospital » : deux d'entre eux montraient un sang normal, deux étaient des cas d'anémie, le dernier un cas de leucémie.

Ils firent des numérations globulaires soigneuses et trouvèrent que l'administration d'arsénite de potassium dans l'état de santé causait une diminution progressive des cellules rouges et blanches.

Dans l'anémie simple, ils constatèrent au début une augmentation des cellules rouges et blanches, suivie au cours de l'évolution, d'une réduction progressive de ces deux variétés de cellules.

Leur malade atteint de leucose du type myéloïde apparamment, possédait plus d'un million de leucocytes par millimètre cube et après 3 semaines et demi de traitement, ce chiffre tomba à 8.700 par millimètre cube. Durant ce temps, les globules rouges furent réduits de 3 millions 40 mille à 1 million 841.500 par millimètre cube.

En 1931, Forkner et Scott (24 a) publièrent les résultats hématologiques obtenus dans 10 cas de leucémies myéloïdes chroniques.

L'amélioration n'était pas plus le fait d'une coïncidence heureuse que le résultat de remissions spontanées.

Un seul cas au stade terminal de la maladie ne montra aucune amélioration.

— le nombre total des leucocytes sanguins fut réduit de plusieurs centaines de mille par millimètre cube à un chiffre approximativement normal.

— les cellules immatures diminuèrent d'une façon marquable, en valeur absolue et relative et dans cert cas, disparurent du sang.

— L'anémie fut dans tous les cas arrêtée et dans sieurs, les Erythrocytes ainsi que la quantité d'hémoglo retournèrent approximativement à la normale.

— Avec la chute du chiffre leucocytaire ,il app dans la plupart des cas une réduction relative des mon tes, des granulocytes basophiles, ainsi qu'une augmenta du nombre des cellules rouges nucléées.

— Les plaquettes sanguines demeurèrent normales légèrement accrues au cours du traitement et cela même rant les phases leucopéniques.

— La splénomégalie et l'hépathomégalie régressè dans chaque cas, à un tel degré dans certains, que ces o nes échappèrent à la palpation.

— Une biopsie de la moëlle osseuse montra un re à la moëlle rouge.

— Le métabolisme basal atteint des valeurs sens ment physiologiques.

— Dès la cessation du traitement, le foie et la rate vinrent à nouveau palpables et le chiffre leucocytaire s'é en peu de semaines, mais l'amélioration put être mainte au moins quelques mois encore par l'administration régu de petites doses de la drogue.

Il se dégage de ces conclusions que les vieilles not empiriques, quant à l'effet avantageux du soluté de Fo dans les leucémies myéloïdes chroniques peuvent être soutenues par des données scientifiques.

L'arsenic semble avoir une action spécifique sur le ganes sanguiformateurs en provoquant une réduction quée du nombre total des leucocytes du sang.

L'explication complète de la manière exacte dont modifications sont apportées est un sujet à spéculation nécessite des recherches plus approfondies.

Naegeli (59) 1931, obtint de même une normalisa du tableau sanguin dans les leucoses chroniques. Mais des préparations arsenicales différentes.

Pour tester l'efficacité de la Liqueur de Fowler dans les leucoses de type autre que la forme myéloïde chronique, Forkner et Scott (24b) 1932, administrèrent le soluté à deux patients atteints de leucose lymphoïde chronique.

Il apparut une réduction considérable de la numération leucocytaire totale, ainsi qu'une diminution en valeur absolue et en pourcentage des cellules immatures.

Ces modifications furent accompagnées d'une réduction de l'adénomégalie, de la splénomégalie, ainsi que d'une amélioration clinique.

Des leucoses aigues, lymphoïdes et monocytiques furent également traitées par ces auteurs.

Dans la plupart des cas, ils constatèrent une diminution du chiffre leucocytaire total, une réduction en valeur absolues et relative des cellules immatures mais pas d'amélioration clinique.

Stephens et Lawrence (76) (1935-36) rapportèrent les observations de sept patients atteints de leucémie myéloïde chronique traités par la solution de Fowler en cures plus ou moins prolongées et suivis pendant des périodes allant de plusieurs mois à trois ans.

Leurs conclusions confirment et renforcent celles de Forkner et Scott (24 a) (1931).

Ils tentent d'expliquer l'action de l'arsenic inorganique sur le système granulopoïétique qui n'avait jusque-là, apparamment pas été étudiée.

Les résultats profitables observés dans les leucoses sont semble-t-il dûs pour une large part à une action inhibitrice du processus anormal de l'activité granulopoïétique aboutissant à une tendance vers le retour à la normale des structures involuées.

Ce point de vue est confirmé par Forkner et Scott (24 a) quant au retour à la moëlle rouge constaté dans une médullobiopsie post-arsénothérapique.

Cet effet inhibiteur est incomplet et temporaire. La rechute symptomatique et hématologique survient moins fréquemment après une cure prolongée du médicament.

Jusqu'à présent, les leucoses n'ont pas été étudiées de près, et Moeschlin (57 b) (1947) recherche les modifications occasionnées par l'arsenic aux ponctions médullaires et spléniques, ainsi que l'influence de cette drogue sur les mitoses.

L'arsénothérapie produit tant dans les splénogrammes que les médullogrammes une réduction sensible des granulocytes tout particulièrement des myélocytes immatures. Elle augmente relativement les lymphocytes dans le splénogramme.

Elle accroît les érythroblastes dans le médullogramme et éventuellement dans le splénogramme.

Les pourcentages que Moeschlin publie sont significatifs mais trop généraux pour donner l'explication de la réduction des lignées granulocytiques de la rate et de la mœlle osseuse ; ils ne peuvent à eux seuls du reste éclairer l'entendement sur les effets thérapeutiques importants de l'arsenic sur le processus leucosique.

C'est pourquoi Moeschlin recherche l'influence de l'arsenic sur le nombre des mitoses, car c'est là qu l'on peut saisir selon Dustin A.P. (17 b) 1938 les effets de cette substance sur les leucémies vis-à-vis desquelles elle s'avère un poison actif de l'activité mitotique.

Les résultats montrent d'une façon péremptoire que l'arsenic à doses thérapeutiques entraîne une nette diminution des divisions des tissus granulocytiques myéloïdes et, dans ce cas, il suffit de deux semaines de thérapie arsenicale, pour obtenir un nombre de mitoses moitié moindre dans la rate et réduit du tiers dans la moëlle sternale.

Le freinage des mitoses reste par le traitement à petites doses et de longue durée, le moyen de conserver la numération leucocytaire légèremnt au-dessus de la normale.

Les mitoses tombent toutefois à un taux très bas.

— exemple : avant le traitement arsenical : environ 15.580 granulocytes, 40 mitoses.

Après 5 ans d'arséno-thérapie : 15.580 granulocytes, 0 mitoses.

La valeur thérapeutique de l'arsenic dans les leucoses repose principalement sur le freinage toxique de la mitose et, en second lieu (par analogie avec les observations de Rohr (70) 1940 sur l'influence de l'arsenic sur l'érythropoïèse des pernicieux) dépend peut-être, d'une certaine affinité de cette substance pour les cellules à l'état de maturité.

Le gros avantage de l'arsenic vient de ce que les doses thérapeutiques mêmes prolongées pendant des années n'affectent pas l'érythropoïèse.

L'arsenic, a contrairement à l'uréthane une action stimulante sur la maturation des cellules pathologiques immatures.

Au cours du traitement arsenical, on trouve dans les leucémies myéloïdes un déplacement de la courbe mitotique vers la gauche, dû à une augmentation du nombre des prophases :

— dans la rate de 5 à 20 %

— dans la moelle de 13 à 25 %.

D'après Fieschi (22) (1938) une telle augmentation est l'indice d'une stimulation de la caryocinèse.

Pour les courbes des mitoses arsenicales, ce fait n'est pas certain, car il existe vraisemblablement un blocage toxique de la prophase.

Quant à la durée de la mitose, il n'est point d'explications suffisantes. Fieschi et Kienle (1943) (43) n'émettent que de pures hypothèses en signalant un déplacement de la courbe des mitoses ainsi qu'une accélération ou une excitation de certains stades mitotiques.

Piney (67 a) 1948, établit que cet agent chimiothérapique agit en diminuant l'activité reproductive des myéloblastes.

EXPERIMENTATION. — Rend compte des résultats hématocliniques constatés précédemment.

Elle permet la compréhension du mécanisme d'action intime de la drogue.

L'objet des expériences entreprises par Warren (82 a) (1943) est double :

— étudier l'action de l'arsenite de potassium sur respiration et la glycolyse des tissus normaux et leucemique

— essayer de decouvrir une methode augmentant l'efficacite de cette preparation dans le traitement des leucose

Cette seconde tentative fut vouee à l'échec.

Le mode d'action de la drogue est mal compris. Bien que l'arsénite soit depuis longtemps connu pour ses propriétes inhibitrices vis-a-vis de la respiration d une variété de tissus, quoique les études approfondies de Krebs (1933) (46 a) — Szent Gyorgi — (79) (1935) — et leurs élèves aient montré que l'arsenic bloque la céto-acide-oxydation dans le rein, le foie et le muscle pectoral du pigeon ; l'action de ce métalloïde sur les leucocytes et les cellules myéloides de la moëlle osseuse, ainsi que son influence sur la glycolyse hormis le travail restreint de Drezel (1926) (15) n'a pour ainsi dire pas été étudié.

Les expériences suivantes élucident certains de ces points :

1° effets de l'arsénite de potassium sur la respiration et la glycolyse des tissus normaux et leucémiques.

A) **Action sur la respiration :**

Dans ces expériences, la respiration des coupes de tissus et des cellules sanguines fut mesurée à l'aide de l'appareil de Warburg, à 38° C., avec ou sans addition d'arsénite de potassium. L'arsénite de sodium produit les mêmes effets. La méthode consiste à neutraliser du sérum, auquel une quantité suffisante d'acide chlorhydrique fut ajoutée pour maintenir le Ph à 7,4 en l'absence de gaz carbonique dans la phase gazeuse.

La durée de ces expériences fut habituellement de trois heures.

Sur une grande quantité de tissu, l'arsénite diminua progressivement la respiration durant la première heure, puis la maintint à un taux constant, quoique réduit.

Cette dernière phase fut exécutée en comparant des tissus sains et des tissus intoxiqués par la drogue.

Les résultats montrèrent que la respiration fut réduite de la même grandeur, tant au niveau des cellules leucémi

ques, que des tissus sains étudiés, une action sélective de l'arsénite sur les cellules leucémiques n'étant pas démontrable par ces méthodes.

Il reste possible que la moëlle osseuse leucémique soit plus sensible à l'action de l'arsénite que les cellules leucémiques circulantes ou que les tumeurs. Ce point n'a pas été l'objet de recherches par ces méthodes vu la difficulté d'obtenir une quantité suffisante de moëlle leucémique à l'abri de toute contamination sanguine importante. De même, l'arsénite pourrait s'accumuler in vivo dans la moëlle quoique les expériences ne le suggèrent pas (Hunter, Kip. et Irwin (38).

L'efficacité clinique de l'arsénite dans le traitement des leucémies demeure par conséquent obscur. Ces expériences ne prouvent pas que l'arsénite est un poison protoplasmique spécifique des cellules leucémiques.

B) **Effets sur la glycolyse :**

Alors que la respiration diminuait, la production d'acide anoérobique augmentait au niveau de la moëlle osseuse des leucocytes normaux et des cellules leucosiques.

Il s'agit là d'une manifestation de l'effet Pasteur de la moëlle osseuse caractérisée par une augmentation de la glycolyse réciproquement en rapport avec la diminution de la respiration survenant à des tensions abaissées d'oxygène (Warren) (82 b).

Les analyses d'acide lactique pratiquées suivant la méthode de Barker et Summerson (4) ont permis d'affirmer que l'acide libéré est bien l'acide lactique.

Par contre, les analyses d'acide cétonique exécutées selon la méthode de Penrose et Questel (65) ne prouvèrent pas l'accumulation d'acide cétonique dans ces tissus, comme cela se produit au niveau du foie, du rein et du muscle pectoral du Pigeon (Krebs, Szent Gyorgy et ses collaborateurs (46 b) (79).

Il découle de ce travail que l'arsénite agit qualitativement d'une manière plus différente sur les tissus myéloïdes que sur les autres tissus.

Ce fait permet précisément d'interroger in vivo l'action sélective de l'arsénite sur les tissus myéloïdes.

2°) **Action du gluthation et du ménadione :**

Ces substances furent employées dans le dessein de protéger les éléments tissulaires et cellulaires sains contre l'action de l'arsénite.

Le **gluthation** (Voegtlin 80) est inefficace pour prévenir ou s'opposer à l'action de l'arsenic sur la respiration et la motilité des cellules médullaires.

Le **ménadione** (Fosdick 25), Faucher, Calandra, Summerson (78) (2 méthyl - 1 - 4 naphtoquinone) accroît la respiration de la moëlle et réduit sa glycolyse en aérobie.

Dans les conditions particulières il s'oppose aux effets de l'arsénite sur ces entités métaboliques.

Néanmoins, le ménadione est incapable de restaurer les mouvements amœboïdes et granulaires des cellules myéloïdes empoisonnées par l'arsénite, et affaiblit d'ailleurs lui-même ces formes de motilité.

Le mécanisme d'action du ménadione est discuté par rapport à son potentiel d'oxydo-réduction, sa capacité de réagir avec les groupements sufhydryles et la possibilité d'induire l'oxydation du lactate. En plusieurs aspects, son action in vitro est semblable à celle du bleu de méthylène.

Flory (23 a) a testé avec succès l'arsenic sur plusieurs lignées de souris atteintes de leucémies myéloïdes chroniques.

Kirshbaum (44 b) dans une étude comparative avec l'uréthane, le benzol et les rayons X, constata que l'arsenic était l'agent le plus actif en ce qui concerne l'augmentation de la survie au cours du transfert de la maladie à trois lignées.

Ces mêmes auteurs rapportèrent par contre que leurs lignées de souris atteintes de leucémies lymphoïdes ne répondirent pas à l'arsenite de potassium.

Dans une autre étude comparative, sur les leucémies de la souris, Flory (23 b) constata que l'arsénite de potassium était le plus efficace de tous les arsenicaux testés.

L'arsenic radioactif, a été utilisé pour étudier la distribution de l'arsénite de potassium dans les tissus du lapin (16), des singes (53) et de l'homme (38).

La répartition de l'arsénite de sodium marqué, injecté par voie intraveineuse ne fut pas uniforme chez les lapins.

Les muscles, les os et la peau représentèrent des lieux de stockage importants bien que la concentration y fut cependant relativement basse.

Les os spongieux ne semblent pas fixer l'arsenic d'une manière plus permanente que n'importe quel autre tissu. La concentration très élevée de la rate, de la moëlle osseuse et des parois stomacales fut de courte durée.

L'étude, chez les singes, montre le peu de preuves qu'il existe en fait de la substitution du phosphore des tissus par l'arsenic.

Chez l'homme, l'arsenic diffusa largement après l'injection, avec toutefois un maximum au niveau des muscles squelettiques.

Il n'a pu être établi que l'arsenic s'accumule rapidement dans les tissus en croissance.

Dans le sang, les leucocytes contenaient dix fois plus d'arsenic que les érythrocytes.

De nombreux articles expérimentaux et surtout cliniques ont paru sur l'action de l'arsenic, mais les hématologistes ne semblent pas s'intéresser aux propriétés toxiques de l'oxyde arsénieux, de l'arsénite et des arséniates (cacodylates etc...) sur les mitoses (P. DUSTIN 18 c).

Cependant, Bettmann (6) 1898, étudiant la moëlle osseuse des lapins traités par l'oxyde arsénieux, observa des anomalies nucléaires variées, des mitoses multipolaires et des fragments pycnotiques. Il conclut « à une augmentation de la destruction cellulaire de la moëlle osseuse avec altération de ses fonctions.

Wätjen en 1925 (83) rapporta que six heures après une injection léthale d'acide arsénieux au lapin, les destructions pycnotiques considérables apparurent dans le tissu lymphoïde.

Ces modifications furent attribuées par Dustin A.P. (17 a) en 1925 au « choc caryoclasique » qu'il était en train d'étudier, et son collaborateur Piton (68) fit un travail

détaillé sur les actions caryoclasiques de l'anhydride arsénieux et des arséniates (1929). Il nota un important accroissement des mitoses dans le ltissu lymphoïde et dans les glandes de Lieberkühn, précédant la phase de dégénérescence pycnotique des cellules lymphoïdes dans le cortex thymique ainsi qu'au niveau des centres germinatifs des ganglions lymphoïdes et de la rate.

(68) Piton pensa qu'il s'agissait là d'une stimulation cellulaire (ayant probablement à l'esprit les données cliniques favorables de l'action de l'arsenic dans les anémies). En fait, comme on le comprit plus tard, toutes ces mitoses étaient bloquées à la métaphase.

L'article de Piton (17 c) et de A.-P. Dustin fut le premier à décrire l'action de l'arsenic en tant que poison fusorial chez les mammifères.

Les altérations mitotiques engendrent souvent la destruction nucléaire et un grand nombre de pycnonécroses peuvent se produire alors que les mitoses sont bloquées.

Ludford (54) 1936 et Bucher (9) 1940 reconnurent des propriétés identiques au diméthyl arsinate (cacodylate) sur des cultures de tissu.

P. DUSTIN (18 b) (1947), à l'aide de l'arsénite de sodium bloqua des mitoses dans la moëlle osseuse, et montra que l'empoisonnement demeurait réversible un certain temps (environ une heure). Les divisions s'achevaient normalement après une injection de dimercaptopropanol (B.A.L.).

Poul-Bostrup-Madsen (1950) (69) s'inspirant des méthodes de Ludford, Von Mollendorf et Bucher étudièrent in vitro dans des cultures de tissu et de fibroblastes de poulets, l'action de l'arsénite de potassium sur les cellules vivantes et particulièrement sur les cellules en division. Ces expériences suggèrent : que l'arsénite de potassium n'agit que sur les cellules en division. En outre, avec le blocage en métaphase, l'arsenite de potassium provoque aussi une diminution de l'activité mitotique. Le blocage est cependant temporaire. La durée des périodes amitotiques augmente avec le degré de concentration d'arsenite de potassium.

L'arsenic est un poison mitotique typique. Il affecte sélectivement les cellules en division et reste sans action sur le stade intermitotique de repos.

Les poisons de la mitose bien que leur classification demeure artificielle tant que leurs bases biochimiques seront inconnues, peuvent se placer sous deux rubriques :

— les uns : trypaflavine, uréthane, moutarde à l'azote arrêtent la cinèse à la préprophase (Amato (2) et sont dits « chromosomiques ») ou radiomimétiques (Hertwig (32) radium ersatz), par analogie aux rayons X. Ils sont particulièrement actifs sur l'hématopoïèse. Ils diminuent tout d'abord le nombre des figures mitotiques et plus tard engendrent un grand nombre de destructions par pycnonécrose des cellules qui auraient dû se diviser.

Les premières modifications, les plus frappantes consistent en une « liquéfaction » rapide et une perte de la structure du réseau chromatinien.

Des mutations suivant les brisures des chromosomes peuvent être produites par de faibles doses curatives. (Darlington - Kaller 14).

Les autres, spécifiquement représentés par la colchicine et l'arsenic inhibent la métaphase. L'activité mitotique à laquelle ils donnent lieu, a reçu diverses appellations : « colchicine-mitose », « mitose de Levan » (50), « stathmocinèse » (A.P. DUSTIN 1938 17 b).

Ils sont toxiques pour le fuseau et n'occasionnent aucun dommage aux autres constituants cytoplasmiques.

Les chromosomes sont normalement fabriqués, bien que trop courts, et flottent dans un cytoplasme exempt de toute structure fibrillaire fusoriale (Shiller 1909).

L'arsenic peut produire à doses élevées, avec toutefois une intensité moindre que les poisons radiomimétiques, de la lymphopénie de la leucopénie, voire de l'anémie. De même, son agressivité vis-à-vis de la moëlle osseuse, est dans ce sens plus faible. Beaucoup de cellules ayant leurs mitoses bloquées peuvent éventuellement guérir.

Selvé montra la non spécifité des stimuli dans le déclenchement de la réaction d'alarme analogue à la

crise caryoclasique de A.P. DUSTIN (17 a). La réactio
d'alarme, première phase du syndrôme d adaptation es
provoquée par l'intermédiaire des stéroïdes mis en libert
par la cortisosurrénale, sous l'influence de la stimulatio
hypophysaire (A.C.T.H.).

Les stéroïdes peuvent être considérés comme de
poisons mitotiques endogènes à tendance radiomimétiqu
(A.P. DUSTIN 1950 18 c). Ils n'ont d'action seulemen
que sur le tissu lymphoïde, et restent sans effet sur le systèm
myéloïde.

Huggins (37) a montré expérimentalement l'actio
clasique du 11 - dehydro - 17 hydroxicorticostérone sur le
lymphocytes malins.

Lacassagne (47) discutait récemment l'hypothèse selo
laquelle les réactions des cellules sanguines et lymphoïde
aux substances chimiothérapiques (dont l'arsenic et l'ur
thane) ne représenteraient qu'une sorte de réaction d'alarm
non spécifique.

L'injection du toxique déclencherait la décharg
d'hormones corticosurrénales, lesquelles détruiraient pa
pycnose les cellules proliférantes. De fait, des résultats pa
liatifs, avec fontes cellulaires impressionnantes, vienne
d'être obtenus dans divers lymphomes au moyen de
cortisone et de l'A.C.T.H., analogues à ceux que donne
les toxiques ci-dessus mentionnés.

La synthèse des importantes données de ce chapit
peut s'exprimer comme suit :

L'arsenic est un poison cytotoxique du type fusori
et de la métaphase.

Il diminue la respiration cellulaire et augmente
glycolyse.

Il s'est révélé tant sur le plan clinique qu'expériment
l'agent le plus actif sur les leucoses myéloïdes chroniqu
particulièrement sous forme d'arsénite de potassium.
modifie favorablement les hémogrammes, myélogramm
splénogrammes, en réduisant les lignées leucosiques et p
ce moyen relève l'anémie, la granulopénie, la thrombopén

L'état général, embonpoint, euphorie, sont, dans le même sens améliorés.

Il est intéressant de noter en dernière analyse, que l'arsenic s'est révélé cancérigène (Neubauer 61). La croissance, la différenciation, la cancérisation et l'arrêt définitif de la division d'entremêlent étroitement, pour la raison qu'ils dépendent des mêmes systèmes de la cellule. Une preuve en est donnée par ce fait si inattendu de prime abord, que les agents chimiques doués d'un certain pouvoir anticancéreux sont cancérigènes en même temps : arsenic, uréthane, ypérite, œstrogène, que les substances qui paraissent devoir favoriser les cellules cancéreuses soient précisément de celles qui induisent la transformation maligne chez les cellules normales, montre bien par quel étroit interstice devrait se glisser une arme différencielle.

Les données actuelles de la biologie conduisent plutôt au « pessimisme » (Latarget 48). En revanche, l'empirisme apporte quelques encouragements, le bilan que nous venons de déposer n'est pas nul.

ADMINISTRATION

L'usage de la Liqueurde Fowler dans la cure palliative des leucoses est mentionnée plus récemment par Forkner (24 c) dans sa monographie en 1938.

Ainsi, la solution d'arsénite de potassium est plus particulièrement active dans les leucoses myéloïdes chroniques occasionnellement et à un degré moindre dans les formes lymphoïdes chroniques, illusoires dans les cas aigüs. La phase leucopénique ne représente pas une contre-indication.

Les règles d'utilisation sont sujettes à de légères modifications dans les circonstances inhabituelles ou spéciales :

Donner initialement 5 gouttes (0cc3) du soluté à chacune des trois prises quotidiennes pendant deux jours, dans du jus d'orange de préférence, ou dans du lait, immédiatement après ou bien au cours du repas.

A partir du 3e ou 4e jour, administrer 6 gouttes à chacune des trois prises journalières.

Augmenter ainsi la dose tous les deux jours de manière à atteindre dix gouttes 3 fois par jour.

Ralentir alors le régime en n'ajoutant qu'une seule goutte au lieu de 3, tous les 2 jours, et cela jusqu'à ce que les signes d'intoxication apparaissent ou que la numération leucocytaire voisine de la normale (20.000).

Omettre à ce moment la médication pendant 2 à 5 jours, puis la reprendre ensuite au même niveau en réduisant quotidiennement le dosage d'une goutte.

La numération leucocytaire pratiquée systématiquement permet de déterminer la dose d'entretien, soit approximativement 5 à 8 gouttes 3 fois par jour, et celle-ci doit être poursuivie indéfiniment.

Un régime gras contribue à l'amélioration des symptômes cliniques (Forkner 1940, 24 d).

Forkner (1938) (24 c) recommande la cure rapide et sans ralentissement (Rapid and ralentless », il insiste sur l'importance d'une thérapie continue.

Ne pas tenir compte des signes d'empoisonnement légers

tels que les nausées, l'anoréxie, voire l'agitation, et l'insomnie même.

Les vomissements, la diarrhée, les chémosis de la conjonctive, la sécheresse et la desquanation de la peau, sont déjà des troubles plus importants.

L'arrêt du médicament pendant 48 heures, les atténue.

Reprendre le traitement avec de plus faibles doses.

Autrement sérieux sont : l'herpès-zonateux, l'hyperkératose cutanée, généralisée, pouvant parfois se cancériser, la sensibilité des soles plantaires, l'atteinte rénale, les névrites périphériques et même les ascites, qui peuvent se développer au cours des cures prolongées (Kandel et Leroy 42). Ces signes ne sont cependant pas attribuables en totalité à l'arsenic.

Le traitement peut être interrompu quelques jours mais l'omission de la liqueur pendant plus d'une semaine nécessite selon Forkner davantage de médicament que sa poursuite à petites doses.

Pour prévenir ces accidents toxiques, il est nécessaire de soumettre les patients à des examens cliniques de contrôle, au cours desquels il faudra surveiller les soles plantaires et les paumes des mains, palper souvent l'abdomen être circonspect dans l'utilisation du médicament quand du zona ou des paresthésies surviennent.

En cas d'intolérance digestive, manifestée même avec de faibles doses (3 gouttes 3 fois par jour) par des vomissements ou de la diarrhée, mieux vaut recourir aux voies rectales et parentérales.

L'on peut préparer en ce sens un lavement en ajoutant quelques dizaines de grammes d'eau au double de la posologie orale.

La voie intraveineuse est ouverte à l'usage d'une solution d'arsenite de potassium de la pharmacopée américaine, sans teinture de lavande, étendue de 20 centimètres cubes de sérum isotonique salé, avec toutefois un dosage inférieur à celui évalué per os.

L'acide arsénieux emprunte également avec Arendt (3) la voie parentérale.

Le traitement débutera avec un milligramme par jour. Il faut l'augmenter d un milligramme quotidiennement jusqu'à ce que la dose de 5 milligrammes soit atteinte. Ce dosage est maintenue de 6 à 10 jours puis graduellement diminué.

Kandel et Leroy (42) qui ont également obtenu de bons résultats palliatifs ont esquissé certains principes thérapeutiques dans les leucoses myéloïdes chroniques.

L'emploi d'un cycle de 21 jours d'arsénite de potassium à doses croissantes, suivi de 21 jours d'abstinence semble être la méthode d'administration la plus satisfaisante. Grâce au contrôle de l'évolution par des numérations leucocytaires systématiques pratiquées dès l'instauration, les réajustements posologiques sont exécutés à la demande.

Il est fréquent d'obtenir dans les leucoses myéloïdes chroniques, des rémissions satisfaisantes pouvant s'étendre sur une période de 3 à 10 mois.

Bien que les patients atteints d'une leucose myéloïde chronique ne bénéficient pas communément de l'arsénite de potassium Falconer (21) possède à son actif certains cas chez lesquels la numération leucocytaire tomba de 1 million à 7.000 après 3 semaines de traitement.

Il est d'avis après avoir publié les résultats obtenus dans 3 cas de leucémies myéloïdes chroniques et 26 leucémies lymphoïdes chroniques, qu'il y a avantage à associer l'arsenic et la radiothérapie.

Piney (67 a) pense de même.

ETUDE COMPARATIVE

A ce point de vue, il est intéressant de faire une étude comparative entre l'arsénothérapie et la roëntgenthérapie.

Il convient alors de passer en revue les publications.

Forkner en 1931 (24a) trouve qu'en beaucoup d'aspect, dans la leucémie myéloïde chronique, les résultats cliniques induits tant par l'arsenic que par les rayons X et le radium sont analogues ; il estime leur association comme étant la meilleure cure palliative des myéloses chroniques.

Naegeli (59) suggère tout d'abord un traitement général de rigueur :

— Repos, vie calme, vacances.

Pas de roëntgenthérapie, mais un traitement arsenical quand la situation ne nécessite pas dans l'ensemble une thérapie intensive, comme cela est le cas dans les leucoses chroniques.

« Depuis des années, je cherche à éviter les rayons X en donnant de l'arsenic ».

« Tout de même, les rayons X donnent de bons résultats mais ils n'allongent pas la vie du malade ».

« Ce fait est objectivé par la courbe de Minot (56) et corroboré par mes propres expériences. De même, Klewitz (45) et Schuster montrent que la survie n'est guère prolongée par les rayons X ».

« Je peux ainsi maintenir avec la thérapeutique arsénicale, des malades aptes au travail, durant plusieurs années et repousser les rayons X pour plus tard ».

« J'augmente évidemment la survie de cette façon ».

« La courbe de Minot et les communications de Clewitz et Schuster, concernant la roëntgenthérapie intensive sont grandement décevantes.

« Holzknech (36), Brandt (8), Eppstein (20) ont déjà mis en garde contre les dangers de la radiothérapie intensive et répétée ».

« Malgré tout, la radiothérapie compte aujourd'hui pour le traitement le plus efficace ».

« En 1902, Senn (75) le conseille et en tire lui-même de bons profits ».

« En fait, on obtient les meilleurs résultats en combinant l'arsenic et les rayons X, particulièrement dans le traitement des rechutes, car plus la maladie dure, plus elle devient réfractaire ».

« Certains cas deviennent résistants après la roëntgenthérapie, ce qui signifie que le nombre de leucocytes s'accroît après 3 à 6 semaines de traitement et que l'état de santé demeure sans amélioration avec de la splénomégalie et de l'anémie ; dans de pareils cas, l'arsenic réagit bien ».

« Le traitement des leucoses aiguës est très ingrat ».

« Souvent il arrive, après l'irradiation, que le malade ne s'améliore nullement ».

« Avec ou sans roëntgenthérapie, le résultat est le même, dans certains cas suraigus, cela prouve que les rayons X ne sont pas particulièrement nocifs ».

« Je conseille, en principe, à l'instar des leucoses chroniques, l'association Rx As ,avec cependant une radiothérapie pratiquée à petites doses précautionneusement et en tâtonnant ».

Naegeli rapporte une observation de guérison d'un cas aigu faite par Gloor (27) dans sa clinique

Forkner (24 b) en 1932, estime que le soluté de Fowler agit favorablement dans beaucoup de cas de leucémies myéloïdes chroniques et apparemment, dans tous les cas traités précocement. Il est aussi efficace pour produire une rémission au cours de la radiorésistance. Il cite le cas de patients très incommodés après 5 minutes de rayonnements mais réagissant très bien à la liqueur de Fowler. Par contre, certains malades ont davantage bénéficié de l'irradiation que de l'usage de l'arsenic.

Il est fréquent de constater qu'entre certaine mains, particulièrement expertes, des rémissions, beaucoup plus longues et beaucoup plus satisfaisantes sont obtenues par le haut voltage.

En fait, il existe un manque d'unanimité dans l'opinion des radiologues en ce qui concerne la détermination

bilité de sa plus large utilisation, de son coût modique et peut-être aussi à cause de la plus grande précision dans le contrôle de son dosage, est donc beaucoup plus satisfaisant.

Arendt (3) 1932, a fait une étude très intéressante du problème :

« Il résulte des recherches de DUSTIN et de ses collaborateurs (17 c) que l'action des poisons caryoclasiques en particulier de l'arsenic, ne diffère pas de celle de l'irradiation ou du radium. Ces trois agents engendrent, en effet des pycnoses, des caryolyses et des nécrobioses. De même, les modifications notées par Watjen (83) chez les animaux, au niveau des nodules lymphoïdes de la rate, suivant l'injection d'arsenic, ont été retrouvées par Heinecke (31), après l'application des Rayons X. »

« Winwater (86) a donné également une image clinique similaire. »

« Tout comme l'efficacité de l'arsenic s'épuise fréquemment, la radiorésistance apparaît au cours de l'irradiation. »

« Pour expliquer cette dernière, Scott Warthin (74) admet la substitution des cellules détruites par des éléments radioréfractaires. »

« Ainsi, doit-on souvent faire appel dans ce cas, à l'arsénothérapie. »

« Dans les leucoses chroniques, il est préférable de commencer par le traitement arsenical ». La Roëntgenthérapie est particulièrement indiquée lorsque l'arsenic est proscrit ou que des ganglions hypertrophiés, sont à redouter.

« La comparaison des résultats du traitement combiné Arsenic-Rayons X et ceux acquis par la Roëntgenthérapie et l'arsénothérapie isolément, pousse à reconnaître que d'importantes améliorations ont été obtenues tant dans les leucoses myéloïdes chroniques, que dans les leucoses lymphoïdes chroniques, grâce à une association judicieuse de ces deux agents. »

« Un schéma thérapeutique généralement applicable à tous les cas, ne peut cependant être établi. »

« Il est commode de distinguer trois stades thérapeutiques dans les leucémies myéloïdes chroniques conformément à l'évolution et à l'indication de la roëntgenthérapie. »

« — Au cours du premier stade, il est recommandé d'administrer, en premier lieu, le traitement arsenical. Il faut déterminer avec attention les voies d'administration, entérales ou parentérales. Il est souvent nécessaire aussi de changer de préparation et essayer d'atteindre des doses aussi élevées d'acide arsénieux que 15 à 20 milligrammes. »

« La Roëntgenthérapie peut déjà être abordée à ce moment, et de préférence sous une forme simple et fractionnée. »

« — Le deuxième stade, caractérisé par une radiorésistance manifeste, est une indication pour le traitement associé radioarsenical. »

« Les doses d'arsenic ne doivent pas être trop importantes vu la fréquence des troubles pouvant survenir lors de cette phase, contrairement à la précédente. »

L'irradiation totale suivant la méthode de Teschendorf, quoique significative dans un cas, ne nous donne pas l'expérience suffisante pour porter un jugement dans ce sens.

« — La déficience de la fonction myéloïde Individualise le troisième stade. Outre l'accentuation de l'oppression sur le système hémapoïétique, apparaît aussi une irritation myéloïde à l'origine de fortes poussées myéloblastiques rendant la radiothérapie plutôt dangereuse, Aussi, l'introduction de doses de rayons fractionnés et ralentis, conviendrait-elle probablement mieux à cette époque que les méthodes de rayonnement simple et fractionné. »

« Tout à la fin de ce stade, survient une aggravation de la myélose, caractérisée par une augmentation des myéloblastes ; c'est alors que s'impose la médication arsenicale appuyée de transfusions sanguines qui agissent généralement bien sur la diathèse hémorragique et concourent à la restauration de l'érythropoïèse endommagée. »

« Ces trois stades n'évoluent pas séparément dans les leucoses lymphoïdes. »

« La radiorésistance s'installe au bout d'un certain temps. »

« La combinaison arsenic/roëntgenthérapie, semble être la cure massive d'attaque, la plus appropriée. »

« Les ganglions lymphatiques sont très accessibles aux rayons X, par plages superficielles. »

« Le rayonnement fractionné et ralenti est le plus indiqué. »

Stephen et Lawrence (76 a) considérant les mérites relatifs des deux procédés thérapeutiques, attirent l'attention sur plusieurs points.

La Liqueur de Fowler, bon marché, et prête à l'usage, ne nécessite ni équipement onéreux compliqué, ni expérience spéciale de la part du médecin traitant.

Toutefois, les examens cliniques et hématologiques fréquents sont indispensables quels que soient les modes de thérapie employés.

La majorité des malades traités par l'irradiation, ne présentent pas de réactions, cependant ceux d'entre eux qui ont subi les deux formes du traitement, préfèrent de beaucoup les symptômes d'intoxication arsenicale fréquents, mais légers, aux accidents plus sévères allant éventuellement jusqu'à l'impotence, imputables aux Rayons X.

L'aplasie médullaire, postradiothérapique, alarmante et à issue bien souvent fatale, n'a pas été relatée parmi le petit nombre de patients soumis à la solution de Fowler. Cette préparation est néanmoins susceptible de provoquer à doses élevées, de sérieuses complications.

L'arsenic, à l'exemple des Rayons X, n'est simplement qu'une mesure palliative, temporaire.

C'est un médicament efficace en cas de radiorésistance.

L'arsenic gagnerait à être utilisée soit en conjonction avec la radiothérapie, soit d'une manière alternative.

Le développement de la résistance à l'une ou l'autre de ces formes, ne gène pas plus l'usage efficace de l'agent alterne, que la réponse ultérieure à la thérapie initiale.

Stephens (76 b) présente les observations détaillées

du sang périphérique de la moelle osseuse, de l'équilibre azoté, et du métabolisme basal à propos de deux cas de leucoses myéloïdes chroniques avant et durant les rémissions induites par la liqueur de Fowler et la roëntgenthérapie.

L'étude du médullogramme et de l'équilibre azoté sont d'un particulier intérêt.

Dans chaque cas, la moelle osseuse grise, hyperplasique, leucémique, cellulaire est remplacée (d'une manière présumée temporaire) par une moelle relativement hypocellulaire, fibreuse et le rapport myéloïde/érythnoïde augmenté est approximativement normalisé.

L'équilibre azoté constitue l'unique et essentiel aspect par lequel les réponses aux deux agents thérapeutiques diffèrent. Seule la radiothérapie est ordinairement suivie d'une hyperexcrétion azotée. Et ce fait est habituellement interprété comme le résultat de la destruction d'un grand nombre de cellules blanches. Bien que l'équilibre azoté persiste durant la chute des leucocytes sanguins, le maximum de l'excrétion azotée ne survient que deux jours avant toute modification cellulaire.

De même, l'irradiation des animaux normaux et des patients atteints d'affections malignes, aboutit également à une augmentation de l'excrétion azotée.

Ces remarques suggèrent que le bilan azoté négatif, observé après la radiothérapie dans les leucoses est en réalité imputable à des actions autres que celles exercée sur les leucocytes circulantes.

Pour Kendel (42) et Leroy, l'arsenic est un adjuvant des rayons X dans les leucoses myéloïdes chroniques.

Des années de médication arsenicale ne rendent pas un patient radiorésistant.

L'arsenic agit favorablement chez les radioréfractaires.

La radiothérapie vient à point nommé quand l'impuissance de l'arsenic se manifeste.

Piney (67 a) contribue plus récemment à la réhabilitation de l'arsenic.

L'arsenic peut fort bien donner des rémissions de plusieurs mois et même d'années. Et quand dans ces cas, son action cesse de se faire sentir, la radiothérapie peut être employée à condition de n'utiliser cependant que de petites doses de rayons X, sinon pourraient apparaître des manifestations d'intolérance attribuées par certains aux radiations secondaires dues à l'arsenic stocké dans les tissus.

Enfin, l'arsenic peut agir dans les formes radiorésistantes. C'est là sans doute le point le plus important. Cette assertion n'est nullement valable si la radiorésistance est le fruit d'une poussée leucoblastique.

La radiothérapie associée à un traitement arsenical d'entretien, prolonge les rémissions.

Piney pense le plus grand bien de l'uréthane dans la cure des leucoses myéloïdes chroniques, de concert avec la radiothérapie naturellement.

Le résumé de ces intéressants apports peut s'établir simplement.

La liqueur de Fowler utilisée selon les principes de Forkner est plus particulièrement active dans leucoses myéloïdes chroniques. Elle agit dans le même sens que la radiothérapie, quoique moins onéreuse et praticable partout. Cette préparation peut s'employer avec les rayons X ; elle est d'un précieux secours en cas de radiorésistance.

Les inconvénients de cette forme de traitement, sont représentés par les symptômes toxiques qu'elle peut produire et aussi par le fait que la médication discontinue, amène tôt la rechute. Cette dernière peut être bien souvent évitée par l'administration continue de petites doses.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Nous présentons une série de 16 cas comprenant onze leucémies myéloïdes chroniques, trois leucémies lymphoïdes chroniques, dont une en poussée blastique, deux leucoses aiguës.

Les réponses thérapeutiques sont étudiées à l'aide de graphiques.

Bien que d'un intérêt inégal, chacune de ces observations comporte plus d'un enseignement.

CAS N° 1

Mme T.F., âgée de 41 ans.

Entrant dans le service le 15 septembre 1948 pour hépato-splénomégalie.

A ressenti, il y a 6 mois, de vagues douleurs au niveau de l'hypocondre gauche, qui attirent l'attention sur une grosse masse tumorale.

Le diagnostic de leucémie myéloïde typique est fait dans le service, de Monsieur le Professur AUBRY, où elle séjourne environ trois mois.

Le traitement à l'Uréthane n'a donné aucun résultat.

La radiothérapie provoque une légère régression de la splénomégalie ainsi qu'une normalisation du sang.

Elle quitte ce service au mois de juin.

Actuellement, hospitalisée sur l'avis de son médecin traitant, pour des accès douloureux du même type.

Elle présente une énorme hépato-splénomégalie avec des signes d'anémie discrète.

Habitant Bérard, la patiente décrit de nombreux accès palustres plus fréquents depuis six mois, c'est-à-dire depuis la découverte de la splénomégalie.

Elle est mariée. Sur les dix enfants qu'elle a eu, quatre sont décédés en bas âge, les six autres sont en vie et bien portants.

Elle présente à **l'examen ;**

— Un bon état général avec des signes d'anémie légère. L'hépatomégalie est énorme.

La face antérieure du foie est lisse, ferme, mobile, non douloureuse.

Le bord antérieur dépasse de trois travers de doigt la ligne mamelonnaire, et d'un travers de doigt la ligne axillaire antérieure (14 cm. x 20 cm.).

La **splénomégalie** est aussi importante. La rate est allongée verticalement: elle est lisse, mobile, ferme, indolore ; on sent deux échancrures sur son bord antérieur. Elle dépasse de 15 cm. environ le rebord costal et atteint la fosse iliaque gauche.

Elle est contractile.

La malade reçoit du cacodylate à partir du **23 sept.** et reste à ce traitement jusqu'au 6 octobre.

Le 24 septembre, la malade reçoit de la liqueur de Fowler à raison de 9 gouttes réparties en trois prises de trois gouttes. Le dosage est progressivement augmenté selon la tolérance du sujet et atteint 25 gouttes le 20 octobre.

L'on diminue alors ce jour progressivement la quantité administrée et le 26 octobre la patiente quitte le service avec 19 gouttes de la solution de Fowler.

Le 28 septembre, l'on pratique une ponction sternale qui donne les résultats suivants :

— hyperactivité de la lignée granuleuse mais sans anomalie particulière de la maturation.

— Eosinophilie très marquée.

— Pas d'augmentation des myéloblastes.

— Lignée érythroblastique très pauvre.

En somme, réaction leucémoïde ou leucémie myéloïde chronique.

La ponction splénique montre : la présence de foyers érythro-myéloïdes avec disparition quasi complète des éléments lymphoïdes.

L'examen du gond de l'œil indique :

— Papilles et rétine pâles, un peu jaunâtres.

— Pas d'œdème rétinien ou papillaire.

— Pas d'hémorragie d'aucune sorte.

— Vaisseaux tout à fait normaux : veines non boudinées, pas de reflets péri-vasculaires ou petite travée pigmentaire noire en forme d'ostéoblaste autour de la papille.

Le 29 septembre l'on fait une F. et N. :

G. R.	3.200.000
G. B.	46.900
Promyélocytes	2
myélocytes N.	19
métamyélocytes N.	29
métamyélocytes E.	2
P. N.	40
E.	6
B.	3
L.	1
M.m.	4

Le 10 octobre, nouvelle F. et N. qui montre :

G. R.	3.130.000
G. B.	30.400
Promyélocytes	3
Myélocytes N.	21
métamyélocytes N.	19
métamyélocytes E.	2
P. N.	44
E.	7
L.	2
M.m.	1
M.	1

L'on aperçoit à un examen plus approfondi du fond de l'œil, à peine un très léger halo le long de certaines grosses veines près de la papille.

Dans l'ensemble, la température s'est maintenue entre 37° 5 et 38°.

COMMENTAIRE

Leucémie myéloïde chronique chez une femme de 41 ans ayant débutée au mois de mars 1948.

Les antécédents palustres sont remarquables.

La splénomégalie spontanément douloureuse, donne

le ton à cette première poussée.

L'Uréthane échoue mais la radiothérapie réduit la rate et normalise la formule sanguine.

La seconde poussée, qui suit, est caractérisée par de l'hépato-splénomégalie, de l'anémie, des signes rétiniens légers.

La liqueur de Fowler poursuivie pendant un mois environ, donne ds résultats apparemment non négligeables.

Le nombre des globules blancs est passablement réduit, les métamyélocytes sont diminués, les polynucléaires neutrophiles, sont augmentés.

Les globules rouges ne sont pas influencés d'une manière sensible.

La malade est décédée quelques jours après la sortie du service.

CAS N° 2

Mme C.M., 52 ans, demeurant à TEMOUCHENT, entrant dans le service le 16 août 1950 pour Leucémie myéloïde.

La maladie débute en 1948.

A sa ménopause, la malade ressent une asthénie extrême.

Un examen clinique révèle l'existence d'une splénomégalie importante.

Une F. et N. montre : **321.000** G.B.

Dix séances de radio-thérapie ramènent la formule à la normale. Elle suit alors le traitement régulier par la Liqueur de Fowler.

Après une année de rémission (en novembre 1949) à la suite d'une infection dentaire, elle fait une poussée qui nécessite une nouvelle cure radiothérapique.

Le 29 juin 1950, elle fait une fièvre typhoïde traitée par la chloromycétine, qui amène une amélioration. Mais la température remonte, un frottement péricardique apparaît et l'on fait encore de la chloromycétine qui ne produit aucun amendement de son état. De même, la Pénicilline se montre inactive.

A l'examen, le poumon est radiographiquement normal. L'on note la présence d'une splénomégalie.

La F. et N. montre une anémie : les globules rouges sont à **2.500.000** ; les globules blancs sont au nombre de **50.000.**

Elle se fait hospitaliser pour subir la thérapie adéquate.

Antécédents : Zona facial en mars 1949.

La patiente est mariée et est mère de trois enfants.

L'examen d'urine pratiqué le 16 août montre la présence de pigments biliaires.

On pratique ce jour une transfusion de sang.

Le 17 août, la balance accuse 48 kg.

L'on donne du sang.

La F. et N. est la suivante :

— G.R.	**2.170.000**
— G.B.	**83.600**
— H.B.	50 %
— V.G.	66

Le 20 août, l'on fait une transfusion.

L'on donne de la Vitamine B.12 jusqu'au 16 septembre d'une manière continue.

L'on commence l'arséno-thérapie à l'aide de la Liqueur de Fowler, à raison de 3 gouttes.

Le 21 août : transfusion sanguine, 6 gouttes de Liqueur de Fowler.

Le 25 août : Liqueur de Fowler, 9 gouttes et sang.

L'on note un clocher thermique à 40°.

Le 27 août : Liqueur de Fowler, 12 gouttes.

Le 28 août : la F. et N. accuse : **1.670.000** G.R. ainsi que **77.200** G.B. L'H.B. est à 20 %.

L'on fait une transfusion et l'on administre 12 gouttes de Liqueur de Fowler.

Le 30 août : transfusion et 12 gouttes de Liqueur de Fowler.

Le 31 août : l'on augmente la dose et l'on administre 15 gouttes de Liqueur de Fowler que l'on poursuit jusqu'au 6 septembre.

Le 1er septembre : transfusion.

Le 4 septembre : nouvelle transfusion.

Le 6 septembre : transfusion.

Le 7 septembre : la malade reçoit 18 gouttes de la Solution de Fowler. Cette quantité est maintenue jusqu'au 12 septembre.

les résultats de l'examen urinaire sont comme suit :

— quelques cristaux d'urate d'amonium ;

— rares cellules de l'épithélium rénal ;

— nombreux coli.

L'équilibre pratiqué ce jour montre :

— P.N.	39
— E.	18
— B.	1
— L.	3
— Promyélocytes	5
— Métamyélocytes N.	5
— Myélocytes E.	4
— Métamyélocytes E.	7

Le 8 septembre : on fait une transfusion.

La numération nous donne :

— G.R.	**2.800.000**
— G.B.	**96.000**

La recherche des hématozoaires dans le sang s'avère négative.

Nouvelle transfusion les **11 et 13 septembre.** La patiente a ce jour une poussée thermique à 40°1. La Liqueur de Fowler est encore augmentée jusqu'à 21 gouttes que l'on prolonge jusqu'au 19.

Le 14 septembre : La numération montre :

— G.R.	**1.930.000**
— G.B.	**56.000**

Le 15 septembre : transfusion.

Le 18 septembre : transfusion.

Le 20 septembre : transfusion. La solution de Fowler est donnée à raison de 24 gouttes par jour et cette dose est maintenue jusqu'au 26.

Le 22 septembre : transfusion. Nouvelle numération qui montre :

— G.R.	**1.980.000**

—G.B. 48.000

Le 25 septembre : transfusion. Augmentation légère de la courbe ponderale qui passe de 48K , le 17 septembre à 48 K. 400 ce jour.

Dans l'ensemble, la température est irrégulière entre 38° 39°, avec deux clochers signalés en cours d'observation et flèches post-transfusionnelles.

La malade nous quitte le 26 septembre.

COMMENTAIRE

Leucose myéloïde chronique découverte incidemment à l'occasion d'une consultation à la ménopause, pour asthénie.

Dix séances de Rayons X normalisent cette première poussée.

La liqueur de Fowler est ensuite employée dans la cure d'entretien.

Après un an de rémission, une seconde poussée se manifeste alors qu'une infection dentaire évolue.

La radiothérapie rétablit la situation.

Une fièvre typhoïde éclot une année plus tard, s'accompagnant d'une troisième poussée.

La malade est traitée par les transfusions, la Vitamine B. 12, la Liqueur de Fowler. Les résultats sont probants :

— Réduction de l'hyperleucocytose et tendance à la normale.

Etat général, amélioré.

Anémie et embonpoint, sensiblement pas modifiés.

Deux notions se dégagent de cette observation :

La co-existence d'une fièvre Eberthienne avec le réveil de la leucose d'une part ; les conséquences de l'association en cure alterne de l'arsenic et de la radiothérapie sont heureuses puisqu'elles amènent une survie de deux ans au 25 septembre.

CAS N° 3

Madame M.F. Malade européenne, âgée de 37 ans, entrant dans le service pour : splénomégalie et asthénie.

Le début de la maladie remonte à septembre 48 où

la malade présente un accès palustre alors qu'elle est enceinte d'un mois et demi. Le médecin consulté constate une rate, diagnostique le paludisme et ordonne 6 piqûres de quinine. Elle avorte spontanément en octobre.

Depuis janvier, la malade observe l'augmentation de sa rate qui devient douloureuse, et se sent asthéniée. Elle est enceinte d'un mois. Le médecin pense à une anémie, prescrit des fortifiants, mais la rate continue à s'hypertrophier. Il fait rechercher les hématozoaires et fait pratiquer une formule et numération. On ne trouve pas d'hématozoaires, mais la F. et N. révèle un nombre de globules blancs supérieur à **100.000.** La malade est envoyée à Alger où elle est hospitalisée.

Comme antécédents, la patiente relate :

Un paludisme contracté à l'âge de 4 ans à Birkadem.

Une congestion pulmonaire post-rougeoleuse à l'âge de 15 ans.

Une nouvelle congestion pulmonaire à l'âge de 23 ans.

Une fièvre typhoïde dans le jeune âge.

Un avortement provoqué en 45, à la suite duquel elle fait une endométrite traitée par la pénicilline.

Un avortement spontané de un mois et demi en septembre 48, postérieur à un accès palustre.

Elle signale, en outre que chacune de ses grossesses sont accompagnées d'un accès palustre le premier mois.

Elle a 4 enfants vivants dont un est paralytique à la suite d'une poliomyélite antérieure aiguë.

Un enfant est décédé d'endartérite.

Son père est mort d'une affection pulmonaire greffée sur une cirrhose.

Sa mère est vivante et en bonne santé.

Une de ses sœurs est bacillaire.

Un frère est mort de tuberculose rénale.

Les deux autres frères et quatre sœurs restants sont apparemment sains.

A l'examen, la rate est douloureuse à la palpation, elle

est dure et déborde de 4 travers de doigt le rebord costal. La malade a de la polakiurie nocturne.

La patiente accuse une baisse de la vision depuis le mois de janvier.

Le 15 mars, lors de son admission, son urée est à 0,19. Le B.W. est negatif. Ses urines sont par ailleurs chimiquement normales.

— **Le 16 mars,** on pratique une F. et N. qui montre :

— G.R.	**3.400.000**
— G.B.	**96.200**
— Poly	72
— Lympho	4
— Mono	1
— Myéloblastes	0
— Myélocytes	12
— Méta-myélocytes	11

— **Le profil électrophorétique** s'avère normal.

— **Les protéines** sont à 56 grammes.

— **Sa température** est légèrement au-dessus de 37° et tend vers la normale.

— **Son poids noté** le 22 est de 57 kg.

— **La fonction sternale,** pratiquée le **23 mars,** indiquait une moelle hyperactive avec prolifération granuleuse.

Il s'agit d'une **Leucémie myélcide chronique** sans augmentation des éléments jeunes, sans indice mitotique élevé

D'autre part, cette prolifération myéloïde n'étouffe pas la lignée Erythroblastique qui continue à évoluer à peu près normalement.

L'on commence les **transfusions sanguines** le 25 et on les poursuit les 28, 30, puis les 2 avril, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17, 19 et ainsi tous les deux jours jusqu'au 1er mai. **La température** est normale durant cette période. L'uréthane est donné à raison de 2 grammes par jour, du 5 avril au 12 avril et continué du 13 au 2 à la dose double.

Du **Phénergan** est prescrit à partir du 22 à raison de 3 comprimés par jour, pendant 11 jours, jusqu'au 2 mai.

L'**Uréthane** est repris le 25 avril et administré sans discontinuité jusqu'au 22 mai.

La **température** est toujours normale.

Les F. et N. pratiquées durant ces périodes thérapeutiques montrent :

Le 5 avril :

— G.R.	**3.200.000**
— G.B.	**121.500**
— Poly	60
— L.	23
— M.	14
— Myélocytes	1
— Métamyélocytes	2

Le 14 avril 1949, on pratique un Hangger-Mac Laggan qui montre :

Thymol	6° Verne
soit :	OV7 M.L.
Floculation :	néant
Hanger	XX

Le 18 avril :

G.R.	**3.600.000**
G.B.	**86.100**
Poly	61
L.	7
M.	3
Myéloblastes	1
Promyélocytes	3
Myélocytes	15
Métamyélocytes	13

La Ponction Sternale pratiquée le 22 avril, montre :

— Une prolifération myéloïde intense, sans changement depuis le début du traitement par l'Uréthane.

Le 27 avril :

G.R.	**4.180.000**
G.B.	**126.200**
P.	76
L	5
Promyélocytes	1
Myélocytes	2
Métamyélocytes	7

Le 5 mai :

G.R.	**3.500.000**
G.B.	**145.000**
Poly	81
L.	2
Promyélocytes	1
Myélocytes	10
Métamyélocytes	6

L'on reprend les **transfusions sanguines** le 6 mai et on les poursuit tous les 2 ou 3 jours, jusqu'au 4 juillet.

Le 7 mai :

G.R.	**3.980.000**
G.B.	**108.600**
Poly	72
L.	2
Myélocytes	19
Métamyélocytes	7

Le 12 mai :

G.R.	**4.200.000**
G.B.	**105.000**
Poly	75
L.	4
Myéloblastes	1
Promyélocytes	1
Mylocytes	11
Métamyélocytes	8

Le 18 mai :

G.R.	**3.760.000**
G.B.	**105.700**
Poly	76
L.	2
Méyloblastes	1
Promyélocytes	6
Myélocytes	8
Métamyélocytes	7

12 Juin

G.R.	**3.900.000**
G.B.	**97.000**

Poly	73
L.	2
Promyélocytes	2
Myélocytes	4
Métamyélocytes	18

Les examens d'urine pratiqués le **13 juin** nous donnent :

Sucre	0
Albumine	0

Présence de quelques hématies.

Absence de cylindres.

Le 15 juin :

G.R.	**3.860.000**
G.B.	**80.300**
Poly	80
Promyélocytes	2
Myélocytes	5
Métamyélocytes	13

La **température est normale.**

Devant l'échec de l'Uréthane, la **Liqueur de Fowler** est prescrite à partir du 15 juin et poursuivie jusqu'au 29 août. On administre 4 gouttes, puis 8, 12, 16, 20, 24. Cette dernière dose est maintenue jusqu'au 13 août. Le 14 août, on administre 3 fois 9 gouttes et l'on poursuit ainsi jusqu'à l'arrêt du traitement.

Les **pesées** pratiquées le **15 juin,** le 20, le 27, puis le 3 juillet, montrent successivement un accroissement de poids : 60 kg, 60 kg, 60 kg... puis 61 kg 200.

Le 20 juin :

G.R.	**3.280.000**
G.B.	**76.400**
Poly	81
L.	1
Myéloblastes	2
Promyélocytes	2
Myélocytes	8
Métamyélocytes	5

Le 23 juin :

G.R.	**3.900.000**
G.B.	14.000
Poly	77
L.	3
Myéloblastes	1
Promyélocytes	2
Myélocytes	4
Métamyélocytes	12

Le 5 juillet :

G.R.	**3.680.000**
G.B.	**74.400**
Poly	71
L.	2
M.	1
Promyélocytes	3
Métamyélocytes	12

Le 12 juillet :

G.R.	**3.320.000**
G.B.	**51.400**
Poly	75
L.	1
M.	1
Promyélocytes	1
Métamyélocytes	13

Le 15 juillet :

G.R.	**2.010.000**
G.B.	**38.200**

Le 30 juillet :

G.R.	**3.170.000**
G.B.	**40.600**
Poly	59
L.	2
M.	7
Métamyélocytes	15

L'examen d'urine au 17 août, donne:

Sucre	0
Albumine	0

Assez nombreuses cellules vésicales.

Nombreux Leucocytes.

— Son poids décroît légèrement et passe de 60 kg, le 7 août à 59 kg, le 23.

Elle reçoit quotidiennement, du 6 au 28 août :

— Du suppo-calcium ;

— 2 stérogyl 15.

Sa température se maintient à la normale, jusqu'à son accouchement le 30 août.

L'accouchement, qui a lieu le 30 août à 13 h. 30, après une durée totale de travail de 10 h. 30, est normal. Cependant, il faut noter que la patiente a eu des pertes sanguines assez abondantes avant et après la délivrance avec un utérus mou. L'hémorragie est facilement jugulée.

L'enfant est né en syncope bleue et, au bout de 45 minutes d'efforts, il est ranimé.

Du côté des annexes, le liquide amniotique est fortement teinté de méconium.

Le cordon présente des dilatations variceuses qui ont gêné considérablement sa ligature.

Le placenta a sa face fœtale couleur verdâtre, avec un piqueté hémorragique. Sa face placentaine est couleur « chair à saucisse » et est truffée de petits infarctus blancs, très friables.

La patiente, après un séjour à la Maternité du 30 août au 9 septembre, réintègre le service.

Elle fait en ce moment une légère fébricule. Un ictère apparaît avec urines foncées et selles décolorées.

La malade reçoit alors trois comprimés par jour d'**Urotropine** jusqu'à sa sortie de l'hôpital.

Les F. et N. montrent :

Le 10 septembre :	
G.B.	**14.600**
P.	89
L.	6
M.	3
Le 13 septembre :	
G.B.	**13.800**
P.	79

L. 12
M. 7

L'**Albumine** est à 0,90.

La **Température** s'élève ce jour à 39°. On admin alors de la **Pénicilline** jusqu'au 19.

Le 15 septembre : la F. et N. montre :

G.R. **3.700.0000**
G.B. **22.900**
P. 89
L. 5
M. 2
Métamyélocytes 2

Elle est mise au **régime lacto-végétarien** et reçoit tidiennement jusqu'au 19 : per Os :

— 2 comprimés de Vitamines B.1. ;
— 4 comprimés de Vitamines B. 2 ;
— 2 comprimés de Vitamines C.

Le 17 septembre, l'Urée sanguine est à 0,19.

Le Cholestérol à 0,50.

A partir du **18 septembre,** elle reçoit 4 ampoules jour, d'extrait hépathique.

Le 19 septembre, la courbe thermique tend vers l' réxie.

La malade quitte le service ce jour.

COMMENTAIRE

Leucémie myéloïde chronique, découverte au c d'une grossesse, à l'occasion d'une recherche d'hémato res.

La splénomégalie est le signe d'appel.

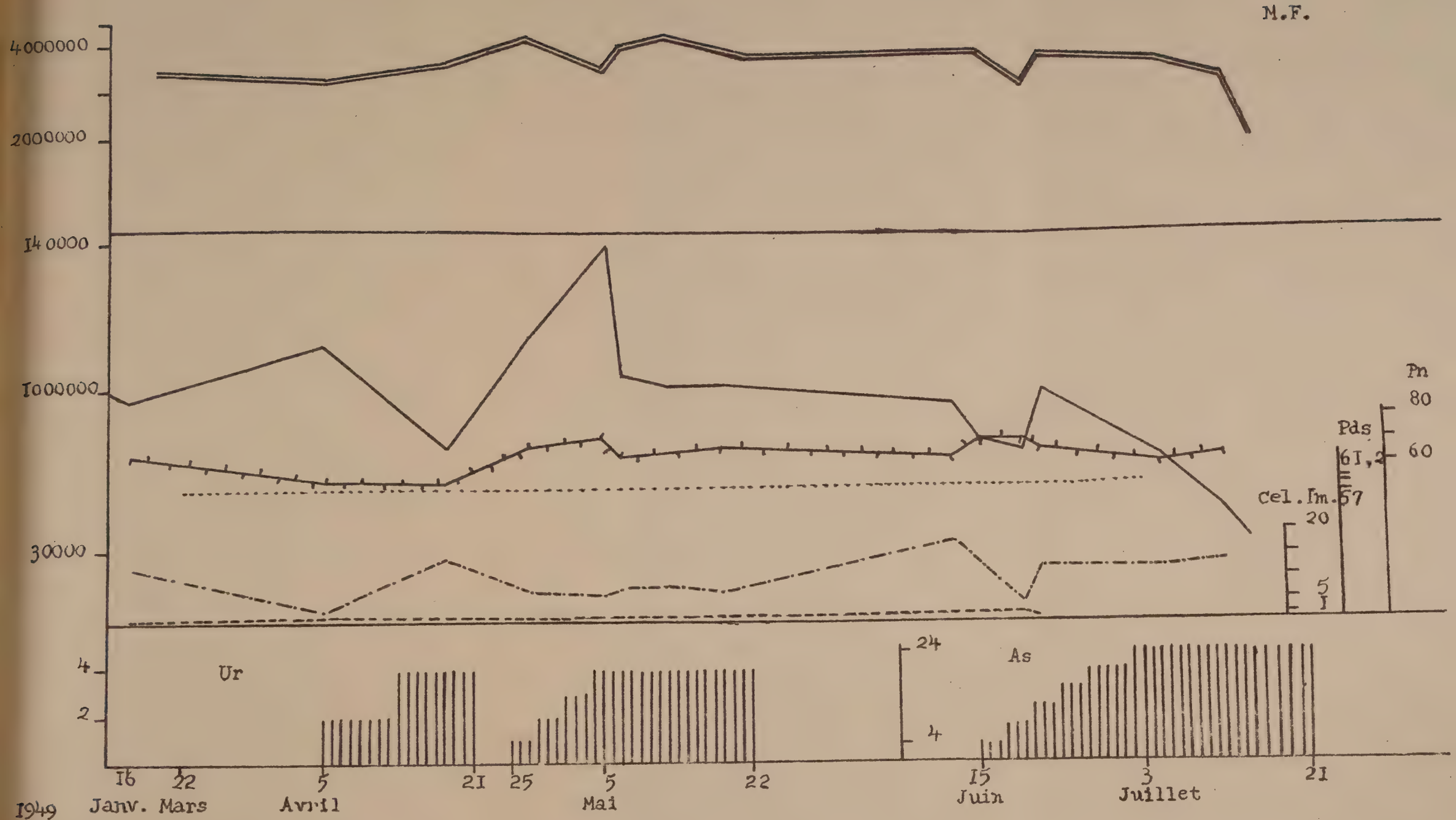
— l'asthénie ;
— l'emblyopie ;
— la polla kiurie nocturne complètent le tableau

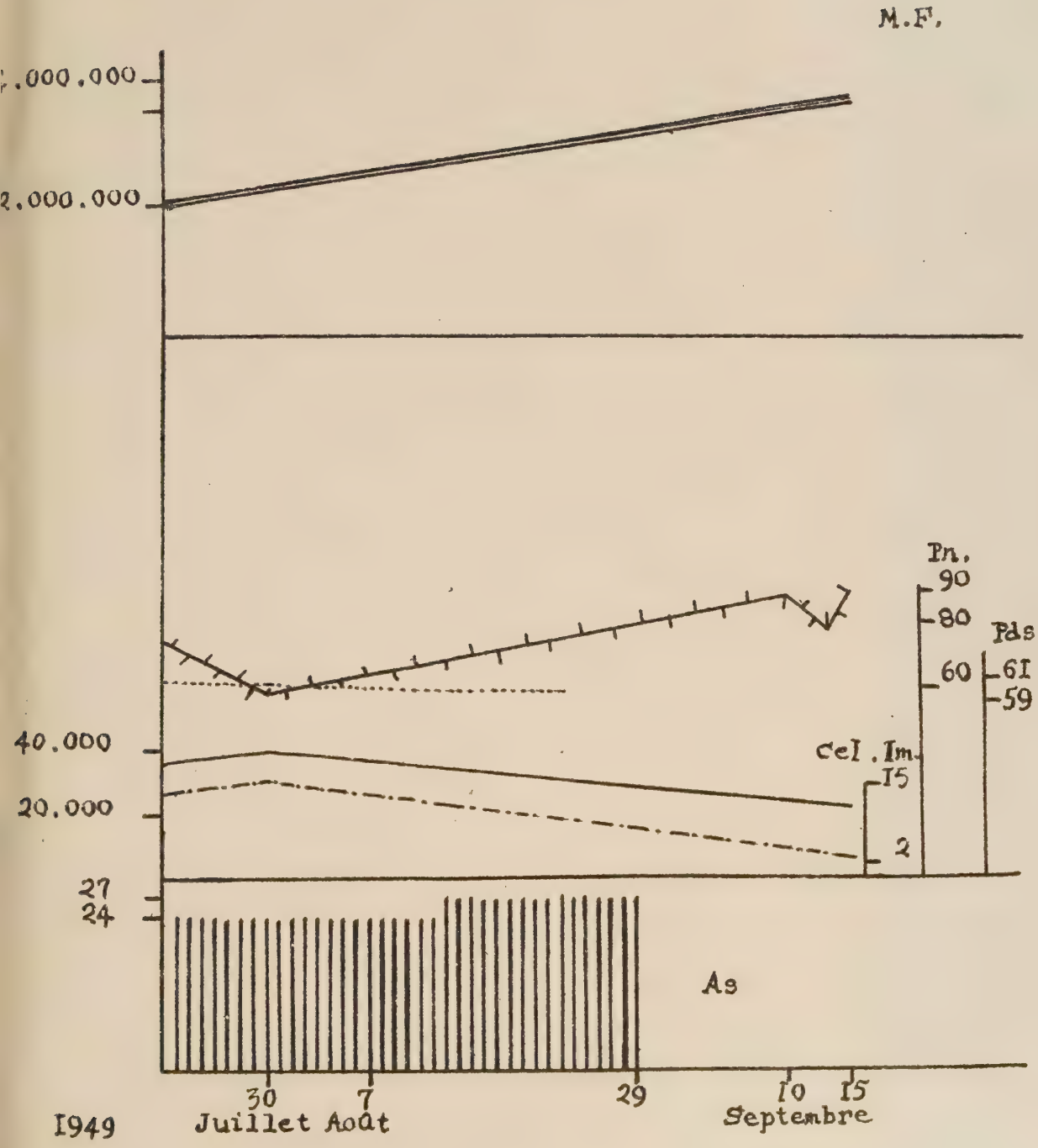
La patiente est paludéenne depuis l'âge de 4 ans

Elle a un long passé infectueux :

— Congestions pulmonaires ;
— Fièvre typhoïde ;
— Endométrite post-abortive.

L'entourage immédiat est bacillaire.


M.F.
4000000
2000000
140000
1000000
30000
Pn
80
Pds
61,2
60
Cel.Im.57
20
5
1
Ur
4
2
As
24
4
16
22
5
21
25
5
22
15
3
21
1949
Janv.
Mars
Avril
Mai
Juin
Juillet


M.F.
.000.000
2.000.000
Pn.
90
80
60
Pds
61
59
40.000
20.000
Cel. Im.
15
2
27
24
As
30
Juillet
7
Août
29
10
15
Septembre
1949

Avec le traitement symphomatique, l'uréthane et la Liqueur Fowler sont tour à tour employés.

L'Uréthane est inactif.

Par contre, la Liqueur de Fowler, en amenant une régression des formes immatures (métamyélocytes et myéloblastes) une augmentation des polynucléaires adultes, une normalisation de la numération blanche, un redressement de l'anémie, permet un accouchement normal et la naissance d'un enfant vivant.

Toutefois, le placenta n'est pas exempt de la teinte leucosique ; l'hémorragie du post-partum est facilement jugulée.

L'arsenic a influencé favorablement le pronostic de cette gravidité.

La patiente, malgré une image sanguine apparemment normalisée, quitte le service dans le coma et ne survit que 24 heures des suites de grossesse.

Sa fille décède à l'hôpital même à l'âge de 3 mois.

Grâce au traitement arsenical, la vie a été prolongée d'une année chez cette patiente difficilement traitable par les Rayons.

CAS N° 4

D.J., malade européen, âgé de 29 ans. Entré dans le service le 11 avril 1949, avec tous les signes d'une atteinte grave.

11 avril : Urée sanguinaire à 0,29.

Urines : normales.

Kahn : positif +.

Température : 37°7 qui va prendre un rythme oscillatoire entre 37 ° et 39° jusqu'au 12 juin. A ce moment, les oscillations s'amplifient et les flèches atteignent 40°2. La température reste alors, toujours avec la même périodicité, entre 36°9 et 38°1 jusqu'au 19 juillet.

Le 20 juillet, un nouvel accès fébrile s'annonce avec des clochers à 39°5. Puis s'épuise le 1er août.

13 avril : Hépatrol poursuivi jusqu'au 7 juin.

14 avril : Transfusion de sang tous les deux jours jusqu'au 11 juin.

F. et N. :

G.R.	**3.180.000**
G.B.	**242.000**
P.N.	57
Myélocytes	20
Promyélocytes	1
Myélocytes	20
Métamyélocytes N.	15
E.	2
L.	5

22 avril :

Thymol : 8° Verne ;
Floculation : néant ;
Hanger : néant.

23 avril :

Uréthane : 4 gr. par jour poursuivi jusqu'au 28 mai

26 avril :

F. et N. :

G.R.	**3.190.000**
G.B.	**225.000**
P.N.	59
E.	5
m.M.	0
M.	0
L.	4
Promyélocytes	1
Myélocytes	22
Métamyélocytes	9

3 mai :

F. et N. :

G.R.	**3.880.000**
G.B.	**274.800**
P.N.	54
B.	0
E.	2
M.	3
Promyélocytes	1
Myélocytes	27

Métamyélocytes N.	11
E.	2
Hématie nucléée	1

10 mai :

F. et N. :

G.R.	**3.270.000**
G.B.	**263.000**
P.N.	76
E.	1
B.	3
L.	3
Myéloblastes	1
Myélocytes	12

Apparition de nombreuses formes jeunes.

Métamyélocytes	4

30 mai :

F. et N. :

G.R.	**4.000.000**
G.B.	245.000
P.N.	63
E.	1
L.	1
Myéloblastes	2
Promyélocytes	1
Myélocytes	19
Métamyélocytes N.	10
Métamyolécytes E.	3

Ponction saternale : Prolifération assez nombreuse de la lignée granuleuse, tous les stades de cette lignée étant représentés. Pas de prédominance de formes jeunes. Pas de hiatus. Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique s'impose. Cependant, éléments favorables car la lignée érythroblastique n'est pas étouffée par la lignée granulocytaire.

Mégacaryocytes et plaquettes, en nombres normaux.

12 juin :

Radiothérapie.

13 juin :

F. et N. :

G.R.	**2.930.000**
G.B.	**154.000**
P.N.	67
E.	3
B.	0
L.	1
M.	0
Promyéloblastes	2
Myéloblastes	1
Myélocytes	19
Métamyélocytes E.	1
Métamyélocytes N.	6

14 juin :

Seconde séance de radiothérapie.

17 juin :

Liqueur de Fowler : 4 gouttes par jour, augmentées de 4 gouttes quotidiennement, de manière à donner 24 gouttes le 23.

20 juin :

F. et N. :

G.R.	**2.600.000**
G.B.	**77.700**
P.N.	82
E.	0
B.	0
L.	0
M.	0
Myéloblastes	1
Promyélocytes	2
Myélocytes	6
Métamélocytes N.	6
Métamyélocytes E.	1

27 juin :

F. et N. :

G.R.	**2.550.000**
G.B.	**67.200**
P.N.	74
E.	1

B.	0
L.	4
Moyens monucléaires	0
M.	0
Promyélocytes	8
Myélocytes	9
Métamyélocytes	4

1er juillet :

Liqueur de Fowler : 28 gouttes, poursuivie jusqu'au 13.

13 juillet :

Liqueur de Fowler : 32 gouttes par jour.

15 juillet :

F. et N. :

G.R.	**3.050.000**
G.B.	**25.300**
Myéloblastes	2
Promyéloblastes	4
Myélocytes N.	13
E.	0
Métamyélocytes N.	9
E.	0
P.N.	65
E.	0
B.	0
L.	1
Moyens mononucléaires	4
Monocytes	2

26 juillet :

F. et N. :

G.R.	**3.120.000**
G.B.	**9.000**
Métamyéloblastes	0,5
Promyélocytes N.	0
E.	0
Métamyélocytes	24,5
P.N.	70
E.	0

L.	1
Moyens mononucléaires	3
M.	0

Erythème noueux.

27 juillet :

Cuti-réaction à la Liqueur de Fowler, très positive.

Arrêt de cette médication.

28 juillet :

« Emgé Lumière » : 3 comprimés poursuivis jusqu'au 1er août.

29 juillet :

Foldine : 3 comprimés par jour poursuivis jusqu'au 1er août.

Le malade est sortant le 1er août.

COMMENTAIRE

Certaines remarques sont à souligner : cette leucose myéloïde chronique évolue chez un homme jeune et s'accompagne d'une réaction sérologique spécifique positive.

Le début est grave.

Outre le traitement symptômatique de rigueur, l'Uréthane, la radiothérapie et la Liqueur de Fowler, sont successivement utilisés.

L'Uréthane ingéré pendant un mois, n'amène pratiquement aucune amélioration.

Les séances de Rayons X provoquent un léger amendement :

— chute cellulaire blanche ;

— diminution des formes immatures (myéloblastes-métamyélocytes) ;

— augmentation des formes mûres.

Cependant, l'anémie s'accentue.

La Liqueur de Fowler complète heureusement l'action amorcée par les Rayons X :

— normalisation de la numération blanche à 9.000 éléments ;

— stabilisation des formes adultes ;

— réduction des myéloblastes ;

— augmentation des métamyélocytes.

L'anémie est relevée.

Toutefois, des signes d'intoxication légère apparaissent, nécessitant l'arrêt du médicament :

Il s'agit d'un érythème noueux dont la nature est confirmée par la cuti-réaction à la Liqueur de Fowler fortement positif.

Ainsi, l'arsenic s'est montré actif là où l'Urétnane a échoué.

Décédé deux mois après sa sortie de service.

CAS N° 5

Monsieur G. J...

65 ans, diabétique (dont la glycosurie cédait au régime et ne nécessitait que de courtes cures d'insuline lors des affections intercurrentes).

Présente un juillet 49, de la fièvre pour laquelle il reçoit des sulfamides puis de la Nivaquine. Au 6ème jour, la fièvre persiste toujours et un signe nouveau apparaît : ce sont des hémorragies intestinales, survenant quotidiennement à l'occasion des selles qu'elles précèdent ou qu'elles suivent ; il n'y a cependant par d'hémorroïdes. L'examen clinique reste par ailleurs négatif, en particulier la rate n'est pas palpable.

Un examen hématologique révèle : une anémie à **3.600.000.**

Une Hyperleucocytose : **50.800** G.B. dont 58 % de POLY neutrophiles et 17 % de métamyélocytes.

Le traitement institué ne comporte que : VITAMINE K coagulène, adrénoxyl.

Au 2me jour de cette affection, le malade est adressé à Monsieur le Professeur BENHAMOU, qui fait pratiquer les examens suivants :

1) **Un examen hématologique** : 9 août 1949 qui confirme le diagnostic de Leucémie myéloïde :

a) **Dans le sang : 59.600** G.B. dont :

47 % de poly.

12 % de méta-myélocytes.

21 % de myélocytes.

Les G.R. sont à **3.200.000.**

b) MOELLE STERNALE :

P.N. 33

Méta-myélocytes 25.

Myélocytes 20.

Pro-myélocytes 7.

Myéloblastes 2.

Erythroblastes 10.

c) T.S. 3'.

T.C. 4'.

2) **Un examen radiologique du tube digestif** qui montre :

D'une part : l'absence « de lésion localisée des muqueuses du tube digestif ».

D'autre part : Une spénomégalie à évolution thoracique, ce qui semble s'expliquer par l'existence « d'une éventration de l'hémi-diaphragme gauche s'accompagnant d'un ascension de la poche à air gastrique et de la rate ». « La rate hypertrophiée mesure 15 centimètres dans le sens vertical ».

3) **Un examen recto-scopique** : qui révèle : « Une rectite congestive : La congestion est diffuse, s'étendant de l'anus jusqu'à 13 centimètres ; mais, partout, le rectum conserve une mobilité normale ; il n'y a ni ulcération, ni végétation ».

Monsieur le Professeur BENHAMOU prescrit la liqueur de Fowler à doses progressives : La dose initiale est de 3 gouttes par jour fractionnée en trois prises.

Tous les trois à cinq jours la dose quotidienne est augmentée de 3 gouttes.

Si des signes d'intolérance : prurit, ou des troubles digestifs apparaissent on reste à la dose tolérée et l'augmentation de la dose n'a lieu qu'à la disparition des troubles.

La dose maxima atteinte sera 32 gouttes par jour.

D'autre part, un traitement insulinique est institué pour réduire l'hyperglycémie (Depuis lors, l'insuline n'a jamais été interrompue).

Le 25 août 1949, l'hyperleucocytose a diminué : **31.000** G.B., mais les poly sont à 34 % et il y a 25 % de méta-myélocytes et 23 % de myélocytes.

Le 6 septembre 1949 : **12.000** G.B.

78 % de poly.
5 % métamyélocytes.
4 % de myélocytes.

15 septembre 1949 : **9.800** G.B.

5 % métamyélocytes.
4 % de myélocytes.

Le 27 septembre 1949 : **7.200** G.B.

1 % de métamyélocytes.
3,5 % de myétocytes.

Quant au myélogramme, il est normal (15 septembre).

P.N.	16
Méta-myélocytes	19
Pro-myélocytes	0,8
Myéloblastes	0,05
Erythroblastes	32

Il y a donc eu rémission de la poussée évolutive sous l'influence de la liqueur de Fowler ; cette rémission porte sur l'état général (disparition de l'asthénie) sur le sang et la moëlle osseuse, sur la rate (les clichés radiographiques montrent une diminution de la rate : dans le sens vertical 13 cm au lieu de 15, dans le sens transversal : 3 cm au lieu de 6).

La dose d'entretien de la Liqueur de Fowler est fixée entre 10 et 15 gouttes par jour.

Le malade revient à Constantine.

2me poussée évolutive en mars 1950 : 50.000 G.B. même rémission à la suite du traitement.

3me poussée évolutive fin juin 1950 : Elles surviennent alors que la dose d'entretien est probablement trop faible : 5 gouttes par jour.

Elle se traduit par de la fièvre que l'on traite à la Pénicilline et par une hématurie totale, d'origine rénale pour laquelle on fait sans résultat tout les anti-hémorragiques et 3 transfusions de 150 cc espacées de 48 heures. Les globules

blancs sont à 78.000. On commet l'erreur de rester pendant une semaine à la dose faible de 5 gouttes de Liqueur de Fowler par jour et, à la deuxième semaine, de l'augmenter chaque jour que d'une goutte, atteignant ainsi le 14me jour de la poussée : 12 gouttes.

A ce moment, un signe nouveau attire l'attention : la rate qui, jusqu'alors n'avait pas été palpable, « pousse en quelques jours » et son pôle inférieur dépasse l'horizontale passant par l'ombilic ; cette rate est ferme, légèrement douloureuse. Dès lors, on augmente la liqueur de Fowler de 3 gouttes par jour : à 21 gouttes les urines s'éclaircissent brusquement pendant 3 mictions. A 24 gouttes disparition de l'hématurie (11 juillet) et apyrexie.

Le 15 juillet, diminution de la rate.

Le 30 juillet, disparition de la rate.

Le 8 août, **7.000** G.B. dont quelques métamyélocytes et 9 % d'éosino.

On diminue dès lors, de deux gouttes chaque jour la Liqueur de Fowler, jusqu'à atteindre 12 gouttes par jour, dose d'entretien.

(Il faut noter que dès le début de la poussée évolutive, le diabète s'était aggravé nécessitant 60 unités d'insuline par jour au lieu de 20, et cette dose n'a pu être réduite que longtemps après la fin de la poussée).

Cette troisième poussée évolutive a donc été caractérisée :

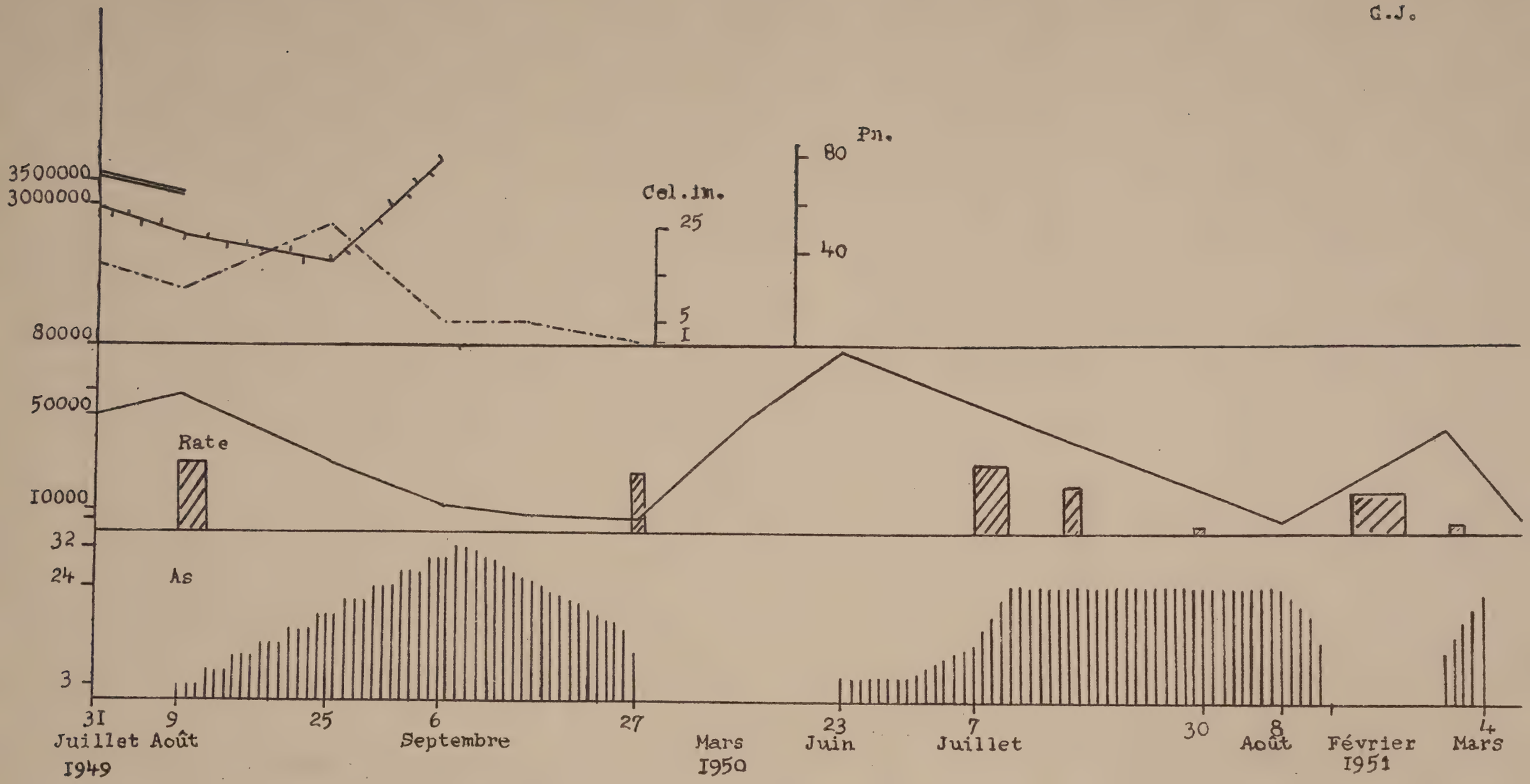
Du point de vue symptomatologique : par l'apparition d'une splénomégalie palpable, dont on doit noter qu'elle est constatée pour la première fois un an après le début apparent de la Leucémie myéloïde.

Du point de vue thérapeutique par deux notions :

La nécessité d'atteindre la dose efficace : 24 gouttes par jour chez ce malade ; la nécessité de l'atteindre rapidement.

4me poussée évolutive : En mars 1951 : Elle survient alors que la dose d'entretien est de 12 gouttes par jour. Elle est dépistée par l'examen hématologique que l'on pratique systématiquement toutes les trois ou quatre semaines :

G.J.


3500000
3000000
80000
Col.in.
25
5
I
Pn.
80
40
50000
Rate
10000
32
24
As
3
31 Juillet 1949
9 Août
25
6 Septembre
27
Mars 1950
23 Juin
7 Juillet
30
8 Août
Février 1951
4 Mars

43.000 G.B. le 28 février 1951, dont :

70 % de Poly.

5 % de méta-myélocytes.

5 % de myélocytes.

Cette rechute hématologique ne tarde pas à être suivie d'une rechute clinique :

Le 2 mars : le foie déborde de 2 travers de doigt.

Le 4 mars : la rate est palpable (un doigt).

Cette quatrième poussée se caractérise du point de vue thérapeutique par l'inefficacité à titre préventif de la Liqueur de Fowler à la dose de 12 gouttes par jour.

Comme les précédentes fois, la Liqueur de Fowler se montre efficace à titre curatif : 24 gouttes par jour.

COMMENTAIRE

Diabétique compensé atteint d'une leucose myéloïde chronique à l'âge de 63 ans.

La symptomatologie n'est pas particulière :

— Héperpyréxie.

— Splénomégalie.

— Enterorragie.

— Anémie.

— Rectite congestive.

— La Liqueur de Fowler normalise la formule hématologique et les signes cliniques :

Réduction de la leucocytose.

Diminution des cellules immatures.

Augmentation de la granulopénie.

Régression de la splénomégalie.

Trois autres poussées sont de même jugulées, le diabète s'aggrave au cours de la troisième et une hématurie totale, d'origine rénale apparaît.

— Pénicilline, sang, coagulants, insuline sont de mise.

Récemment nouvelle poussée.

L'état du malade empire.

Une survie de 33 mois a été obtenue à ce jour grâce à l'arsénothérapie rationnelle.

CAS N° 6

Monsieur L. P., 43 ans, malade européen envoyé dans

le Service par le soin de Monsieur le Docteur G... R..., médecin de l'hôpital de L'Arba, pour traitement d'une Leucémie myéloïde diagnostiquée.

En juillet 1950, pour la première fois, le sujet souffre de troubles généraux : ils consistent au début en un syndrome épigastrique à type de brûlures, survenant 2 à 3 heures après les repas, calmées par les bromures ou l'ingestion d'alcalins.

On pratique des examens radiologiques et on pose le diagnostic d'Ulcus. Ces crises surviennent tous les deux mois environ, durent un mois, ont une intensité particulière en été et persistent pendant neuf ans malgré le régime et le traitement institués.

Peu à peu, ces troubles ont un retentissemnt psychosomatique :

— L'appétit est diminué ;

— Les digestions sont lentes et difficiles ;

— Le sujet souffre quelquefois de douleurs dans les jambes :

Mais c'est en 1948 que les troubles reflètent toute leur importance. L'asthénie devient plus intense, plus fréquente.

— Le sujet perd l'appétit.

Nous ne trouvons pas de circonstances expliquant la précipitation brutale de ce phénomène.

L'amaigrissement devient rapidement important : 20 kilogrammes en 4 mois.

Insomnies, sueurs froides la nuit, poussées vespérales à 38° complètent le tableau.

On ramène tous les troubles à l'Ulcus diagnostiqué et on met en train un traitement purement symptomatique.

Ne voyant pas d'amélioration et devant l'asthénie importante, le malade consulte il y a trois mois, le Docteur G.R. qui, pratiquant un examen hématologique, décèle une Leucémie myéloïde.

Le patient est soumis à la thérapeutique par l'Uréthane à dose de 3 cuillerées à soupe par jour, pendant 15 jours.

Cette thérapie provoque des vomissements très abon-

dants, de l'amaigrissement, de l'anorexie, mais l'asthénie cède, le malade se sent mieux et est dirigé alors sur Alger pour complément d'examen et traitement.

Nous notons du point de vue **passé pathologique :**

— à 7 ans, le Croup ;

— à 19 ans, un ictère fébrile qui dure 15 à 20 jours;

— à 26 ans, une fièvre typhoïde qui persiste un mois ;

— de 26 à 33 ans, un paludisme sans crises depuis qu'il habite le Maroc ;

— à 37 ans, quelques poussées dysentériques non traitées, en Tunisie.

Le patient est né à Guyotville (dép. d'Alger), il quitte cette ville en 1923 pour Rabat (Maroc).

En ce qui concerne ses antécédants héréditaires, son père est mort d'Angor.

Sa mère est VIVANTE, et souffre de rhumatismes chroniques.

Il n'existe pas d'hémopathies dans la famille.

Ses 7 frères sont vivants et en bonne santé.

Le patient est marié, sa femme est en bonne santé et n'a pas d'enfant.

Actuellement l'état général du malade semble bon cependant, il est légèrement asthénié et souffre quelquefois de céphalées l'après-midi.

Il entre dans le service apyrétique.

A l'examen on note la présence **d'une rate :**

— dépassant de 4 travers de doigt le rebord costal ;

— sa surface est lisse ;

— sa consistance est dure ;

— elle est indolente au palper ;

— libre sur les plans profonds et superficiels ;

— son bord ne présente pas d'encoches.

Le foie est de dimension normale. On n'observe pas de point de Murphy.

L'abdomen est souple dépressible ; les fosses iliaques sont libres non douloureuses.

Les gîtes ganglionnaires sont libres.

Le 11 août, l'Urée sanguine est à 0,29.

Le R.W. est négatif.

Les urines sont normales.

Le patient reçoit de la Liqueur de Fowler : 8 gouttes.

Le 12 août, le 13 août : Liqueur de Fowler : 8 gouttes.

Le 14 août : 12 gouttes de la Solution de Fowler.

La Ponction Sternale donne le résultat suivant :

— Prolifération granuleuse intense mais sans myéloblastose ni indice mitotique élevés ;

— La lignée erythroblastique n'est pas étouffée et tous les stades évolutifs sont représentés.

Les Mégacaryocytes sont normaux.

L'on pose le diagnostic de Leucémie myéloïde chronique.

Le 15 août : 12 gouttes de la Solution de Fowler.

Le 16 août : l'examen du fond de l'œil donne le résultat suivant :

— Ensemble un peu pâle ;

— A peine très léger œdème péripapillaire ;

— Veines non boudinées ;

— Pas de halo péri-veineux ;

— Artères un peu plus grosses et sinueuses que normalement ;

— Pas d'hémorragie à centre blanc classique ;

— Pas d'exsudat.

La rate mesure 7 cm. dans son diamètre longitudinal et 13 cm dans son diamètre transversal.

Ou augmente le nombre de gouttes de la Liqueur arsenicale et le patient reçoit 16 gouttes, dose qui est maintenue jusqu'au 19.

Le 20 août : 20 gouttes administrées jusqu'au 23.

Le 22 août : L'on fait un calque de la rate qui a les dimensions suivantes : 6 cm dans le diamètre vertical et 11 cm 50 dans le sens horizontal.

L'on pèse le malade : 77 kilos.

Le 24 août : Le patient reçoit 24 gouttes de la Solution de Fowler. Cette dose est poursuivie jusqu'au 9 septembre.

Le 27 août : L'on fait un examen électrophorétique :

— Le profil électrophorétique s'avère normal :

Opacification :	Eau	Formol	Ether
	+	O	—

L'on fait une première séance de **radiothérapie.**

Cholestérol : 1.36.

Le 29 août : Hangger Mac Lagan :

Thymol test : 5° Vernes.

0,6 M.L.

Floculation : néant.

Hangger : +

Le 29 août : 2me séance de **roentgenthérapie.**

Le 30 août : Le patient accuse un poids de 72 kg. La spénomégalie a nettement régressé et mesure dans ses diamètre 5 × 11 cm.

Le 1er septembre : 3me séance de radiothérapie.

Le 3 septembre : 4me et dernière séance de rayons.

La F. Et. N. montre :

G.R.	**2.260.000**
G.B.	**54.400**
Plaquettes	**190.000**

L'H.B. est à 50 %.

Le 5 septembre : Le malade reprend du poids : 73 kg 600.

Le 6 septembre : Les G.B. sont à **14.400.**

Le patient a présenté dans l'ensemble une **température** sensiblement normale.

Il est sortant le 12 septembre.

COMMENTAIRE

Leucémie myéloïde chronique, débutant par les signes d'une atteinte gastrique accompagnés d'une symptomatologie variée :

— Amaigrissement ;

— Insomnies ;

— Sueurs froides ;

— Température vespérale ;

— Asthénie.

Le patient est un paludéen et un dysentérique chronique.

Une poussée est traitée en 1948 par l'Uréthane l'état général s'améliore mais des accidents d'intoléranc se manifestent.

En 1949, nouvelle poussée jugulée par l'associatio Rayons X - Arsenic.

— La numération blanche est réduite ;

— La spénomégalie régresse ;

— L'embonpoint repart.

Résultat heureux de la conjonction radiothérapie arsenic.

Décédé peu après sa sortie du service.

CAS N° 7

Mme P. S..., 56 ans, originaire de Constantine, entré dans le Service le 20 avril 1950.

Le début de la maladie remonte à 1923.

Pendant sept mois : accès fébriles ininterrompus sur venant tous les deux jours, évoluant en trois stades : fris sons, chaleur, sueur. On pose le diagnostic de paludism la Quinine amène l'apyréxie.

Pendant huit ans, la malade ne présente aucune ten dance morbide.

Vers 1930-32, accès fébriles répétés, survenant pa périodes de 2 à 3 jours, avec accalmies de 10-15 jours.

Ces accès fébriles surviennent sans cause apparent durant une heure ou deux ; ils sont uni ou bi-quotidiens atteignant 37°8, 38°2.

En mars 1950, on pratique une F. Et. N., qui fai envisager l'hospitalisation.

Comme antécédents personnels, elle signale :

— Une fièvre récurrente en 1938.

Elle est mariée, avec 4 enfants vivants et bien por tants. Son mari, âgé de 52 ans, est en bonne santé.

A l'examen, l'état général est bon.

La rate, très augmentée de volume, ferme et indolore

Foie très augmenté de volume, ferme et douloureux

En résumé, il s'agit d'une patiente ayant présenté des antécédents palustes probables.

Une importante splénomégalie.

Le 12 avril 1950 : la F. Et. N. pratiquée à Constantine par le médecin traitant, montre :

G.R.	**3.735.000**
G.B.	**420.000**
H.B.	90 %
V.G.	1
P.N.	46
E.	2
B.	0
M.	0
L.	2
Myélocytes N.	37
Métamyélocytes N.	13

L'hémogramme est le suivant : anémie globulaire sensible, augmentation considérable des G.B.

Forme granulocytique pure faite de Poly adultes, jeunes de méta-myélocytes, surtout de myélocytes ou de très rares promyélocytes.

On ne constate pas la présence de cellule myoblastiques.

Quelques rares érythroblastes orthochromatiques.

Le 21 avril 1950, l'on ponctionne le Sternum. L'examen donne :

— Mitoses abondantes :

— Envahissement de la moëlle par la lignée myélocytaire ;

— Nombreux éléments jeunes (myéloblastes - promyélocytes) avec asynchronisme d'évolution nucléo-cytoplasmique.

— Lignée érythro-normoblastique très diminuée.

— Lignée mégacaryocytaire normale.

LEUCEMIE MYELOIDE EN EVOLUTION

La F. Et. N. est comme suit :

G.B.	**244.000**
G.R.	**2.460.000**
P.N.	53
E.	0

B.	0
L.	2
M. m.	0
M.	0
Myéloblastes	5
Promyélocytes	8
Myélocytes N.	24
Myélocytes E.	1
Métamyélocytes N.	5

La malade est soumise à la Liqueur de Fowler. On débute par 8 gouttes puis on augmente de 2 gouttes tous les 2 jours **jusqu'au 3 mai.** Le dosage atteint alors 20 gouttes. L'on passe à 24 gouttes le 4, dose que l'on maintient jusqu'au 8. Le 9, la dose passe à 28 gouttes. L'on augmente de 3 gouttes le 17 et ces 33 gouttes sont données jusqu'au 21. Le 22 mai la patiente reçoit 35 gouttes. Le traitement est poursuivi jusqu'au 31 mai.

Le 22 avril, la V.S. est :

— en une demi-heure de 52 m/m ;

— en une heure de 73 m/m.

La numération indique :

G.R.	**3.920.000**
G.B.	**73.800**
H.B.	75
V.S.	3' : 5 mm/
	1 h. : 40 m/m
	2 h. : 63 m/m
	24 h. : 101 m/m

L'étude de la crase sanguine nous donne :

G.R.	**3.360.000**
H.B.	70 %
Plaquettes	**215.000**
T.S.	7'
T.C.	8'

Rétractilité du caillot :

— Début 1 h. 50.

— Total 2 h. 50.

— Faible.

— Emiettement 0.

— Signes du lacet 0.

L'examen des urines pratiqué ce jour :

— Chlorure 9 gr 40.

— Urée 12 gr.

— Albumine 0.

— Sels biliaires XX.

— Pigments biliaires XX.

— Absence d'hématies et de cylindres.

Le 25 avril, la malade pèse 53 kg.

Le 27 avril : la F. Et. N. est la suite :

G.R.	**2.800.000**
G.B.	**164.200**
P.N.	63
E.	1
B.	0
M.m.	0
M.	0
Myéloblastes	3
Promyélocytes	4
Myélocytes	20
Métamyclocytes	9

On note l'apparition de quelques **petits nodules** cutanés, érythémateux et prurigineux.

Le 2 avril : la numération montre :

G.R.	**4.040.000**
G.B.	**130.400**
H.B.	80 %

Le 2 mai : La patiente accuse un poids de 53 kg.

Le 4 mai : Nous faisons une F. Et. N. :

G.R.	**2.780.000**
G.B.	**275.400**
P.N.	50
E.	0
B.	1
L.	1
M.n.	0
M.	1

Myéloblastes	2
Promyélocytes	6
Myélocytes	14
Métamyélocytes	23

Les épreuves de floculation donnent :

— Thymol - 14° Verne.

Soit : 1 v 8 M.L.

— Floculation : néant.

— Hangger : XXX.

Consultation d'ophtalmologie :

— Réflexe pupillaire : N.

— Rétine, pâle.

— Veines dilatées et très sinueuses.

Le 8 mai : L'on pèse la malade : 52 kg.

Le 9 mai : Numération :

G.R.	3.390.000
G.B.	277.600
H.B.	70 %

Le 15 mai : G.B. 269.000.

La balance accuse : 51 kg 400. La malade maigrit.

Le 21 mai : Apparition d'un Erythème papuleux, médicamenteux.

Le 22 mai

G.R.	3.920.000
G.B.	74.800

On note l'apparition d'une polynévrite sensitivo-motrice, jambe droite.

Le 23 mai : La malade reçoit du Néo-Antergan à raison de 3 comprimés par jour, jusqu'au 30 mai, puis à nouveau la même dose, du 9 au 13 juin.

La perte de poids s'accentue : 49 kg. 200.

Le 25 mai : L'on pratique l'examen de la sérosité, retirée d'une vésicule cutanée :

— Technique de Giemsa pour les éosinophiles :

Pas d'éosinophiles.

— Recherche de germes : Négative.

Persistance de l'éruption erythémato-vésiculeuse.

Plusieurs éléments attribués au traitement arsenical ;

Il s'agit d'un érythéme arsenical.

La malade envoyée à la Consultation d'Ophtalmologie, nous revient avec le résultat suivant :

— Fond d'œil : œdème papillaire discret ;
œdème rétinien important.

— Fond de la rétine : pâle, jaunâtre.

— Veines dilatées et sinueuses disparaissent par place dans l'œdème.

— Pas d'hémorragies.

— O. D. : quelques exsudats dont un est entouré d'un petit piqueté rouge sombre (hémorragie à centre blanc en résorption).

Rétinite **Leucémique discrète.**

Le 26 Mai : la patiente éprouve une sensation de fourmillements au pied et mollet droits.

L'on administre du Bénerva-Fortissima, à partir du **27 mai** et on le poursuit jusqu'au 28 juin.

Le 29 mai : les G.B. sont au nombre de **56.000.**

Le 30 mai : La malade est soumise à un examen neurologique des membres inférieurs :

I. — **Motricité** :

1.) **Volontaire** :

a) **active** : Force segmentaire nettement diminuée au M.I.D. prédominance sur sur les fléchisseurs.

b) **passive** : Tonus semble N.

2.) **Involontaire** :

Pas de mouvements involontaires.

II. — **Sensibilité** :

1.) **Subjectif** : douleurs à type de crampes dans le mollet droit.

Survenant à la marche et au froid.

Au niveau des cinq orteils droits : Sensation de fourmillements, picotements et engourdissement.

Paresthésie thermique au niveau de la jambe droite.

2.) **Objective** :

a) **Superficielle** : Hyperesthésie cutanée au trois modes surtout à la plante du pied droit.

b.) **Profonde** : Normale.

3.) **Douleur à la pression des deux mollets et lors de la manœuvre d'élongation du M.I.D.**

III. — **Réflexes :**

1.) **Ostéo-tendineux** : Nette exagération du rotulien G. avec extension de la zone réfléxogène.

2.) **Cutané** : Normal.

IV. — **Sphincters** : Normaux.

V. — **Vaso-motricité** : Trophicité ; varices bilatérales.

Son poids a baissé à nouveau : il est de 48 kg. 300.

Nous donnons de la strychnine à raison de 5 milligrammes par jour du **2 au 28 juin.**

Le 6 juin : les G.B. sont à **83.200**.

La rate hypertrophiée mesure dans ses diamètres : longitudinal et transversal : 13 cm. 5 × 13 cm. 5.

Le 6 juin : l'examen électrique des membres inférieurs s'avère normal.

Le 7 juin : La patiente atteint 47 kilogs.

Le 8 juin : Il persiste de vives douleurs dans le M. D. L'on note des éruptions intermittentes et prurigineuses.

Le 12 juin : La F. et N. donne :

G.R.	**4.050.000**
H.B.	85
G.B.	**314.400**

Le 13 juin : La patiente est confiée aux bons soins du Service de Radiothérapie pour traitement, avec les données suivantes :

— **L.M.C.** : Ayant été traitée par l'arsenic (liqueur de Fowler) sans succès. Actuellement après interruption de la thérapeutique depuis 10 jours environ, on compte :

G.R.	**4.05.000**
G.B.	**314.000**

La malade reçoit ainsi 50 r. 2 fois par semaine.

Le 14 juin : Le poids est de 47 kg. 500.

Le 17 juin : L'on pratique une Epidurale de 20 cc.

Le 22 juin : G.B. **404.800.**

Poids : 47 kg. 600.

Le 26 juin : Poids : 47 kg. 400.

Le 27 juin : La splénomégalie a la dimension suivante :

Grand diamètre : longitudinal : 10 cm. 5.

Petit diamètre : transversal : 8 cm. 5.

Le 30 juin : La malade est sortante avec : **130.400 G.B.**

Une splénomégalie atteignant 10 cm. 5 dans le diamètre longitudinal : 12 cm. 5 dans le diamètre transversal.

La température qui était de 38° 1 au début de son admission dans le Service accusa quelques fébricules au-dessus de 38°, par la suite, puis redevint sensiblement normale dans l'ensemble.

Elle est alors suivie par les médecins de sa ville.

Le 5 juillet : Les G.B. sont à 138.200.

Elle subit une première séance de Rx.

Le 8 juillet : Seconde séance de Rayons X.

Le 10 juillet : La F. et N. montre :

G.B.	**92.200**
P.N.	81
E.	1
B.	0,5
M.	0,5
L.	5
Méta-Myél. N.	10
Erythroblastes	2

Le 13 juillet :

G.R.	**3.950.000**
G.B.	**43.800**

Le 17 juillet : Nouvelle F. et N. :

G.R.	**3.960.000**
G.B.	**17.800**

Les séances de radiothérapie sont interrompues.

La malade reçoit des injections d'hépatrol A. tous les deux jours. Quatre comprimés de Dipégyl 3 fois par jour. Le pied est toujours douloureux et l'on donne du Strychnal B1 en injections quotidiennes.

Le 28 août : La malade nous fait une mise au point :

1er août :

G.B.	**19.400**
G.R.	**4.000.000**

Le 7 août :

G.B.	**24.200**

Le 23 août :

G.B.	**10.600**
G.R.	**4.560.000**
H.B.	90 %
V.G.	1
P.N.	82
E.	1
B.	0
M.	0
L.	11
Métamyélocytes N	6

Formule D'Arneth nettement déviée vers la droite.

Hémogramme : Absence d'éléments cytologiques anormaux.

Nette polynucléose ;

Leucocytose légère ;

Pas d'anisocytose ni de poïkilocytose marquée.

Isochronie ;

Pas d'anémie globulaire.

Les médecins traitant sont heureux de l'évolution.

La névrite est améliorée : pas de troubles moteurs.

Cependant, analgésie de trois orteils et de la face dorsale du pied droit.

Injection d'hépatrol A., à poursuivre.

COMMENTAIRE

Cette leucose myéloïde chronique, est une découverte d'examen, entrepris dans le but de dépister un présumé paludisme.

Cette femme est paludéenne depuis 1923.

L'évolution de la maladie est marquée par l'hépatosplénomégalie, la rétinité leucémique, l'augmentation de la Vitesse de Sédimentation.

La liqueur de Fowler provoque des modifications très transitoires de la numération blanche.

Le poids diminue.

La rate augmente de volume.

Seule, l'anémie garde un profit durable.

L'apparition d'un érythème médicamenteux et d'une polynévrite sensitivo-motrice de la jambe droite, justifient l'arrêté de ce médicament.

Cette arséno-incompatibilité, cède aux Rayons X.

Le chiffre des globules blancs est normalisé.

Les formes adultes augmentent.

Les formes jeunes régressent.

La rate diminue.

L'anémie s'estompe.

Réciproquement, donc, la radiothérapie trouve son emploi en cas d'insuccès de l'arsenic.

CAS N° 8

B... M..., MALADE INDIGENE AGEE DE 27 ANS

Entrant dans le Service le 21 mai 1951 pour splénomégalie :

Depuis 1949, un cortège de signes, traduit l'installation progressive de la maladie :

Tumeur extensive au niveau de l'hypocondre gauche.

Dypsnée.

Température avec frissons.

Epistaxis à répétition.

Amaigrissement important.

Antécédents palustres nets avec fréquents accès.

Aménorrhée depuis 3 ans.

La malade est mère d'un enfant en bonne santé.

A l'examen : la pâleur et la cachexie frappent.

L'abdomen est volumineux, distendu par l'ascite l'ombilic est déplissé, la circulation collatérale légère. Le thorax est amaigri.

La rate est énorme, douloureuse spontanément et à la palpation ; elle occupe tout l'hypocondre gauche, comble la fosse iliaque gauche et déborde la ligne blanche au-dessous de l'ombilic pour reposer sur le pubis.

La mâtité splénique remonte jusqu'à la région sous-mamelonnaire.

L'hépatomégalie est importante, la limite inférieure du foie est difficile à préciser, vu l'acite, la mâtité supérieure s'étend jusqu'à la région sous-mamelonnaire.

On note de la submatité au niveau des bases pulmo- entendre des râles disséminés tout particulièrement audibles à droite.

L'examen du cœur met en évidence un souffle systolique de la pointe avec éclat du premier bruit.

EVOLUTION :

21 mai 1951 : Température : 37° 9 de type oscillant.

22 mai : Solucamphre injecté jusqu'au 20 juillet.

24 mai : Ponction sternale : leucémie myéloïde.

F. et N. : G.R.	**2.886.000**
G.B.	**75.800**
P.N.	49
B.	2
Myéloblastes	11
Promyélocytes	10
Myélocytes	19
Métamyélocytes	9

26 mai : Cholestérol 0,75.

28 mai : Poids : 44 kilogs.

Liqueur de Fowler : 3 gouttes.

29 mai : Radiothérapie sur la rate : 300 K.w. cm. tous les quatre jours.

Liqueur de Flower : 6 gouttes.

30 mai : Liqueur de Fowler : 9 gouttes poursuivies jusqu'au 11 juin.

4 juin : Poids : 45 kilogs.

5 juin : F. et N. :

G.R.	**2.900.000**
G.B.	**48.000**
P.N.	74
E.	0
B.	0
E.	1
Blastes	3
Promyélocytes	8
Myélocytes	8
Métamyélocytes	6

11 juin : F. et N. :

G. R.	**3.000.000**
G.B.	**15.700**
P.N.	77
E.	2
B.	0
L.	1
M.	0

Blastes	2
Promyélocytes	4
Myélocytes	7
Métamyélocytes	7

Poids : 43 kilogs.

12 juin : Liqueur de Fowler : 12 gouttes maintenues jusqu'au 16 juillet.

17 juin : Poids : 41 kilogs.

21 juin : cacodylate : poursuivie jusqu'au 9 novembre.

25 juin : Poids : 42 kilogs.

1er juillet : Poids : 48 kilogs.

2 juillet : Poids : 41kilogs.

17 juillet : Poids : 42 kilogs.

Liqueur de Fowler : 15 gouttes.

18 juillet : Liqueur de Fowler : 15 gouttes.

19 juillet : Liqueur de Fowler : 15 gouttes.

G.B.	**37.000**
P.N.	59,8
E.	4,2
L.	1
M.M.	6,4
Myélocytes	29,6

20 juillet : Liqueur de Fowler : 18 gouttes, dosage augmenté de 3 gouttes par jour pour atteindre 39 gouttes le 27 juillet ; posologie maintenue jusqu'au 29 juillet.

23 juillet : Poids : 41 kg. 600.

30 juillet : Poids : 42 kilogs.

Liqueur de Fowler : 42 gouttes, puis diminution du dosage à raison d'une goutte par jour, arrêt le 14 août avec 3 gouttes.

31 juillet : Streptomycine : 1 gramme par jour injecté jusqu'au 19 septembre.

6 août : Poids : 42 kg. 400.

10 août : Hépatrol A. injectable : 2 ampoules par jour maintenu jusqu'au 17 septembre.

11 août :

G.B.	**4.710**

13 août : Poids : 41 kg. 600.

19 août : Solucamphre donné jusqu'au 9 novembre.

20 août : Poids : **42 kilogs.**

25 août : F. et N. :

G.B.	**4.710**
G.R.	**3.160.000**
G.B.	**5.900**
P.N.	68
E.	2
B.	4
L.	6
M.	2
Métomyélocytes	9
Myélocytes	7
Blastes	1

27 août : Poids : **41 kg. 400.**

3 septembre : Poids : **42 kg. 400.**

10 septembre : Poids : **43 kilogs.**

17 septembre : Poids : **44 kg. 200.**

Hépatrol : une ampoule jusqu'au 23 novembre.

24 septembre : Poids : **45 kilogs.**

27 septembre : F. et N. :

G. R.	**3.330.000**
G.B.	**34.100**
Myéloblastes	1
Promyélocytes	6
Myélocytes	20
Métamyélocytes	14
P.N.	59

1 Erythroblastes basophile.

1 Erythroblaste acidophile pour 100 leucocytes.

28 septembre : Liqueur de Fowler : 3 gouttes.

29 septembre : Liqueur de Fowler : 6 gouttes administrées jusqu'au 27 octobre.

1er octobre : Poids : **46 kilogs.**

Amorce d'une poussée thermique qui persiste encore le 24 novembre avec clocher à 41° 1.

4 octobre : F. et N. :

G.R.	**3.740.000**
G.B.	**17.400**
Myéloblastes	1

Myélocytes	5
Métomyélocytes	15
P.N.	61
E.	4
B.	1
L.	1

1 érythroblaste pour 100 leucocytes.

8 octobre : Poids : **46 kg. 400.**

10 octobre : F. et N. :

G.R.	**3.240.000**
G.B.	**36.500**
Promyélocytes	2
Myélocytes	14
Métamyélocytes	3
P.N.	76
E.	3
L.	2

16 octobre : Poids : **46 kg. 800.**

22 octobre : Poids : **46 kg. 600.**

27 octobre : F. et N. :

G.R.	**2.580.000**
G.B.	**14.800**

Erythroblastes acidophiles 2 pour 100 leucocytes.

Myéloblastes	21

12 novembre : Poids : **45 kg. 400.**

15 novembre : F. et N. :

G.R.	**1.700.000**
G.B.	**21.300**
Myéloblastes	18
Promyélocytes	1
Myélocytes	4
Métamyélocytes	1
P.N.	62
E.	2
B.	2
L.	7
M.	0

naires, le murmure vésiculaire y est diminué et l'on peut nues jusqu'au 2 novembre.

29 octobre : Poids : **46 kilogs.**

3 novembre : Cholestérol : 1 gr. 50.

4 novembre : Liqueur de Fowler : 27 gouttes.

5 novembre : Poids : **45 kilogs.**

Liqueur de Fowler : 30 gouttes poursuivies jusqu'au 21 novembre.

Promyélocytes	2
Métamyélocytes	6
P.N.	56
L.	6

Erythroblaste basophile 1.

Erythroblastes acidophiles 2 pour 100 leucocytes.

16 novembre : Transfusion du groupe A. : 3 fois par semaine jusqu'au 21 novembre.

19 novembre : Poids : **45 kg. 400.**

20 novembre : Fond d'œil : ensemble très pâle, jaunâtre ;

Oedème papillaire rétinien léger ;

Artères sinueuses, à demi vides ;

Veines sinueuses un peu boudinées ;

Aucune hémorragie ;

Tension artérielle : 9,5 - 5,5.

23 novembre :

G.B.	**52.000**
Plaquettes	210.000

COMMENTAIRE

Paludéenne, âgée de 27 ans, atteinte de leucémie myéloïde chronique, caractérisée par une hépathosplénomégalie considérable, de l'ascite, des réactions pulmonaires et cardiaques, une rétinite leucémique, de l'amaigrissement et de la température.

On soutient le malade par du cacodylate, de l'hépatrol et des transfusions sanguines.

La streptomycine combat l'infection et la Liqueur de Fowler le fait hyperplasique.

L'hyperleucocytose est réduite à 5.900 éléments, les cellules blastiques sont abaissees, la granulopénie voisine la normale. L'anémie est légèrement influencée, l'embonpoint est augmenté.

Mais cette stabilisation est de très courte durée car peu de jours après, l'évolutivité repart.

La Liqueur de Fowler, dans une deuxième cure semble inopérante. Ce cas de leucose myéloïde apparue chez un sujet jeune ne réagit finalement pas à notre traitement.

Sortie de l'hôpital le 23 novembre 1951, elle décède le 1er décembre de la même année.

CAS N° 9

Mme D... A..., AGEE DE 32 ANS

Admise dans le Service le 1er août 1951, avec une rate énorme et de la température à 38° 2.

Le 3 août 1951 : F. et N. :

G.R.	**1.830.000**
H.B.	30 %
Plaquettes	86.000
G.B.	**362.400**

Température : Allure oscillante avec maxima au-dessus de 38°, quelques clochers dépassant 39°.

Transfusion : De 100 centimètres cubes après groupage, trois fois par semaine jusqu'au 12 octobre.

Le 5 août : Poids : **52 kg. 400.**

Le 6 août : **Liqueur de Fowler** : 3 gouttes par jour à augmenter de 3 gouttes quotidiennement.

Le 7 août : Arrêt de la Liqueur de Fowler.

Le 11 août : Carbonate de chaux : quatre cachets par jour pendant deux jours.

13 août : Poids : **49 kilogs.**

19 août : Vitamines P.P. à poursuivre jusqu'au 28 novembre.

Vitamines A : à poursuivre jusqu'au 30 novembre.

20 août : Poids : **50 kilogs.**

25 août : F. et N. :

G.R.	**2.770.000**
G.B.	**146.800**
Myéloblastes	1
Promyélocytes	1
Métamyélocytes N.	16
Métamyélocytes E.	2
Myélocytes	22
L.	22
P.N.	51

E. 4
B. 1

27 août : Poids : **54 kilogs.**

3 septembre : Poids : **53 kg. 100.**

4 septembre : F. et N. :

G.R.	**2.070.000**
G.B.	**108.900**
Myéloblastes	5
Promyélocytes	16
Métamyélocytes	12
Myélocytes	32
P.N.	32
E.	3

10 septembre : Poids : **53 kilogs.**

14 septembre :

G. R.	**2.370.000**
H.B.	40 %

Liqueur de Fowler : Trois gouttes par jour augmentée de trois gouttes quotidiennement de manière à atteindre 2 gouttes le 22, dosage poursuivi jusqu'au 24.

17 septembre : Poids : **51 kg. 400.**

22 septembre : F. et N. :

G.R.	**2.160.000**
G.B.	**79.200**
Myéloblastes	1
Promyélocytes	7
Myélocytes	20
Métamyélocytes	20
P.N.	52

24 septembre : Poids : **55 kilogs.**

25 septembre : **Liqueur de Fowler** : 30 gouttes par jo poursuivies jusqu'au 29 septembre.

26 septembre : Penicilline : 1 million U.O. injec jusqu'au 5 octobre.

30 septembre : **Liqueur de Fowler** : 39 gouttes adm nistrées jusqu'au 25 octobre.

1er octobre : Poids : **55 kilogs 200.**

6 octobre : Penicilline : 1 million 500.000 U.O. injec tés jusqu'au 30.

8 octobre : Poids : **55 kg. 200.**

10 octobre : F. et N. :

G.R.	**1.840.000**
G.B.	**25.400**
Myéloblastes	5
Promyélocytes	4
Métamyélocytes	9
Mégaloblastes	3
P.N.	56
E.	2
L.	2

15 octobre : Poids : **57 kilogs.**

22 octobre : Poids : **52 kilogs 600.**

23 octobre : F. et N. :

G.R.	**2.240.000**
G.B.	**29.200**
Myéloblastes	5
Promyélocytes	7
Myélocytes	25
Métamyélocytes	14
P.N.	43
E.	5
B.	1

25 octobre : Radiothérapie : 100 r.

28 octobre : Liqueur de Fowler : Reprise de 30 gouttes par jour, poursuivies jusqu'au 16 novembre.

30 octobre : Transfusion : trois fois par semaine, poursuivies jusqu'au 29 novembre.

31 octobre : Carbonate de chaux, jusqu'au 2 novembre.

5 novembre : F. et N. :

G.R.	**2.250.000**
G.B.	**44.300**
Myéloblastes	1
Myélocytes	28
Métamyélocytes	18
P.N.	43
E.	8

Poids : **49 kg. 700.**

1 novembre : Fond d'œil : ensemble pâle, jaunâtre, œdème papillaire rétinien, artères sinueuses à demi vides, à

parois normales. Veines dilatées, boudinées légèrement.

Pas de halo périveineux.

Pas d'hémorragies.

12 novembre : Poids : **52 kilogs.**

17 novembre : Liqueur de Fowler : 27 gouttes.

18 novembre : Liqueur de Fowler : 24 gouttes.

19 novembre : Liqueur de Fowler : 21 gouttes.

Poids : **50 kilogs.**

20 novembre : Liqueur de Fowler : 18 gouttes par jour, maintenues jusqu'au 30 novembre.

23 novembre : Calque splénique : rate énorme, dure, occupant la région de l'hypocondre gauche, ne dépassant pas la ligne blanche à droite, atteignant, par son pôle inférieur, la crête iliaque gauche et le publis.

Incisures conservées.

26 novembre : Poids : **49 kg. 900.**

29 novembre : Solurutine jusqu'au 30 novembre.

30 novembre : Epistaxis.

COMMENTAIRE

Cette patiente atteinte de Leucémie myéloïde chronique est suivie dans le Service, quatre mois durant.

La splénomégalie importante ;

L'hyperpyréxie ;

L'amaigrissement ;

La rétinite leucémique ;

Les épistaxis ;

d'une part ;

L'anémie ;

La trombopénie ;

La granulopénie ;

de l'autre ;

sont caractéristiques de l'évolution.

— Transfusions sanguines ;

— Pénicilline ;

— Vitamines ;

sont de mise.

Une première tentative de Liqueur de Fowler doit être ajournée vu l'intolérance manifestée.

Les transfusions ont amélioré l'état général et l'anémie.

La cure arsenicale instituée alors transforme favora-

blement les signes hématologiques mais pour une courte durée semble-t-il.

L'hyperleucocytose pathologique régresse lentement, les cellules immatures diminuent, la granulopénie est relevée, l'anémie est également influencé et l'embonpoint augmente notablement.

Les Rayons X. sont appliqués sur la rate, non modifiée par l'arsénothérapie.

La radiothérapie est ici adjointe à la cure arsenicale pour compléter et stabiliser son action.

CAS N° 10

C... J..., MALADE EUROPEEN AGE DE 40 ANS

Cheminot entrant dans le Service le 19 octobre 1949, pour de la splénomégalie et un état général infectueux :

— **Le début** qui remonte au mois d'août, s'annonce brutalement par de la fièvre et de la diarrhée.

Le patient est hospitalisé à Miliana et subit un traitement émétinien et par l'Adrénaline qui n'amènent aucune amélioration.

Le malade regagne alors son domicile.

La diarrhée persiste et des douleurs apparaissent au niveau de l'hypocondre droit.

Ces derniers symptômes l'engagent à se faire réhospitaliser.

Antécédents personnels :

— Paludisme chronique avec une crise annuelle ;

— appendicectomie en 1932 ;

— Hydarthrose du genou gauche en 1946 ;

— Point de pleurite en 1946 devenant douloureux après effort ou fatigue.

Le patient est marié, sa femme et ses deux enfants sont en bonne santé.

Il s'agit d'un sujet amaigri (perte de 5 kilogs) asthénique.

A l'examen : le **foie** est augmenté. Il déborde de quatre travers de doigts le gril costal.

Sa palpation est douloureuse.

Le malade manifeste de l'intolérance à l'égard des aliments cholécystokinétiques.

La **rate** est hypertrophiée et sensible également.

Elle dépasse de quatre travers de doigts le rebord costal gauche.

Les **urines** sont foncées et rougeâtres.

Des lombalgies exacerbées par le mouvement incommodent le patient toute la matinée.

EVOLUTION :

Le 20 octobre 1949 : Température : normale.

Urines : normales.

Urée sanguine à 0 gr. 40.

Khan : négatif.

F. et N. :

G.R.	**3.940.000**
G.B.	**62.500**
P.N.	48
E.	1
B.	2
L.	3
Promyélocytes N.	14
Myélocytes N.	13
E.	3
B.	2
Métamyélocytes N.	23
B.	1

Deux érytroblastes basophiles pour 100 leucocytes.

Analyse des selles : absence de parasites.

Diététique : pâtes, purée, grillades, légumes frais.

21 octobre : V.S. 1/2 heure : 13 mm.
1 heure : 29 mm.

Crase : T.S. : 4'.
T.C. : 10'.

22 octobre : Urines : normales.

Calcium intraveineux tous les deux jours jusqu'au 25 novembre.

Lait.

25 octobre : Analyse cytobactériologique et chimique des urines : Présence de pigments biliaires; ni hématies, ni pus ou cylindres.

Equilibre leucocytaire :

Myélocytes	0

Promyélocytes N.	5
Myélocytes N.	7
Métamyélocytes N.	8
P.N.	72
E.	4
L.	4
Moyen mononucléaires	0
M.	0
Erythroblastes	2
Polychromatophiles	9

pour 100 leucocytes.

Ponction sternale : assez nombreuses cellules myéloblastiques (22 paramyéloblastes) :

— Nombreux promyélocytes ;
— Nombreux myélocytes ;
— Rares métamyélocytes ;
— Assez rares polynucléaires ;
— Inversion de la courbe de maturation des granulocytes ;
— Lignée érythrocytaire relativement diminuée ;
— Lignée mégacaryocyaire normale ;
— Leucémie myéloïde.

26 octobre : Liqueur de Fowler : 4 gouttes 3 fois par jour. Dosage augmenté de 4 gouttes tous les trois jours, de manière à atteindre 28 gouttes par jour le 10 novembre. Cette posologie est poursuivie jusqu'au 25 novembre.

Bécozyme : administré jusqu'au 25 novembre.

31 octobre : calque splénique : 11 × 12 cm.

3 novembre : Calque splénique : 9 × 10 cm.

5 novembre : Amorce d'un accès fébrile avec 37°9 pas-

Promyélocytes	7

28 octobre : Liqueur de Fowler : 24 gouttes maintenant par un maximum de 38°2 le 9, tendance à l'apyrexie le 10.

9 novembre : Equilibre leucocytaire :

P.N.	50
E.	2
B.	0
L.	7

Moyens mononucléaire	0
M.	0
Myéloblastes	1
Myélocytes	10
Métamyélocytes	25
Promyélocytes	5

3 érythroblastes polychromatophiles pour 100 leucocytes.

12 novembre : Poids : 64 kg 200.

14 novembre : Numération :

G.R.	**3.140.000**
G.B.	**32.200**

16 novembre : Numération :

G.R.	**3.290.000**
H.B.	90 %
V.G.	1
G.B.	**18.800**

20 novembre : Fond d'œil normal.

21 novembre : Poids : 64 kg 200.

F. et N. G.R.	**3.040.000**
G.B.	**24.800**
Myéloblastes	0
Promyélocytes	3
Myélocytes N.	7
Métamyélocytes N.	10
E.	1
P.N.	68
E.	1
B.	1
N.	9

3 érythroblastes basophiles.

2. érythroblastes polychromatophiles.

1. érythroblaste éosinophile pour 100 leucocytes.

23 novembre : Protéine : 72 gr 100.

— Profil électrophorétique : Normal.

28 novembre : Poids : 63 kg.

Le malade quitte le service le 1er décembre, amélioré. Il sera suivi par le médecin traitant.

9 décembre : Poids : 66 kg 400.

Calque splénique : 6,5 × 8 cm.

16 décembre : Poids : 66 kg. 800.

23 décembre : Poids 68 kg 100.

31 décembre : Poids 70 kg 500.

Il réintègre le service le 2 janvier 1950.

Le 3 janvier 1950 : Température normale.

5 janvier : F. et N. :

G.R.	**3.640.000**
G.B.	**41.800**
Promyélocytes	5
Myélocytes	1
Métamyélocytes	10
P.N.	77
E.	1
B.	1
Moyens monunucléaires	1
M.	0
L.	4

6 janvier : Poids 67 kg 200.

Nette amélioration, diminution des formes jeunes pour une augmentation des formes mûres.

10 janvier : Poids 66 kg 660.

12 janvier : Radiothérapie.

13 janvier : G.B. **23.300.**

14 janvier : Radiothérapie.

15 janvier : Poids 65 kg 800.

17 janvier : Radiothérapie.

18 janvier : F. et N. :

G.R.	**3.900.000**
G.B.	**16.300**
P.N.	76
E.	1
B.	1
L.	7
Moyens mononucléaires	1
M.	0,5
Promyélocytes	1
Myélocytes	5,5
Métamyélocytes	7

21 janvier : Radiothérapie.

— Activarol 2 ampoules par jour.

24 janvier : Radiothérapie.

G.B. **16.800**

26 janvier : Calque splénique : 6,3 × 7,2 cm.

31 janvier : Numération :

G.R. **7.700.000**

G.B. **16.000**

Poids : 65 kg 200.

Le malade quitte le service le 1er février.

Il est suivi par des formules et numérations systématiques et des pesées régulières.

1er février : G.B. **13.200**

2 février : Poids 68 kg.

7 février : G.B. **18.000**

— Rayons X.

9 février : Poids 69 kg 100.

10 février : Poids 69 kg 100.

23 février : Poids : 70 kg 300.

25 février :

G.R. **4.740.000**

H.B. 85 %

G.B. **7.500**

28 février :

G.R. **4.740.000**

G.B. **6.100**

Arrêt du traitement radiothérapique. Depuis le 12 janvier 1950, le malade a reçu 1.200 r. répartis en 7 séances sur la rate. La formule blanche est donc de 6.100 après 20 jours d'arrêt. Le résultat semble stabilisé. Il suffit donc, pour l'instant d'une surveillance médicale.

2 mars : Poids 70 kg 100.

9 mars : G.B. **4.900**

10 mars : Poids 70 kg 900.

16 mars :

G.R. **4.850.000**

G.B. **6.000**

20 mars : Poids 72 kg 400.

24 mars :

G.B.	**4.800**
P.N.	84
E.	0
B.	0
L.	15
Moyens mononucléaires	0
M.	1
30 mars : Poids 72 kg 500.	
3 avril : G.B.	**6.100**
8 avril : Poids 72 kg 500.	
11 avril : G.B.	**5.900**
18 avril : Poids : 72 kg 700	
19 avril : G.B.	**11.600**
26 avril :	
G.R.	**4.020.000**
G.B.	**8.900**
28 avril : Poids 73 kg 200.	
3 mai :	
G.R.	**4.700.000**
G.B.	**10.000**
P.N.	84
E.	1
B.	1
L.	7
Myélocytes	1
Métamyélocytes	6
10 mai :	
G.B.	**9.700**
P.N.	80
E.	2
B.	0
L.	14
Moyens mononucléaires	0
17 mai :	
G.B.	**11.800**
23 mai : Poids 74 kg 600.	
24 mai :	
G.B.	**9.700**
E.	3
P.N.	78

B.	2
L.	8
Moyens mononucléaires	1
M.	2
Métamyélocytes	7
31 mai : G.B.	**10.200**
2 juin : Poids 74 kg 100.	
7 juin : G.B.	**10.600**
14 juin : G.B.	**11.300**
20 juin :	
G.B.	**11.300**
P.N.	84
E.	1
P.N.	84
E.	1
L.	13
Moyens mononucléaires	0
M.	0
Métamyélocytes	2
28 juin :	
G.B.	**11.600**
5 juillet :	
G.R.	**4.290.000**
G.B.	**13.300**
P.N.	87
E.	1
B.	1
L.	4
M.	3
Moyens Mononucléaires	1
Métamyélocytes	3
8 juillet : Liqueur de Fowler : 10 gouttes.	
12 juillet :	
G.B.	**23.900**
P.N.	76
E.	2
B.	1
L.	5
M.	1
Myélocytes	3

Métamyélocytes	12
19 juillet :	
G.B.	**20.000**
26 juillet :	
G.B.	**8.600**
2 août :	
G.B.	**5.900**
9 août :	
G.B.	**6.100**
16 août :	
G.B.	**8.000**
23 août :	
G.B.	**11.000**
30 août :	
G.B.	**9.900**
13 septembre :	
G.B.	**12.400**
29 septembre :	
G.B.	**7.200**
Liqueur de Fowler : 10 gouttes	
9 octobre :	
G.B.	**8.200**
18 octobre :	
G.B.	**8.200**
31 octobre :	
G.B.	**16.200**
13 novembre :	
G.B.	**9.600**
27 novembre :	
G.B.	**7.300**
6 décembre :	
G.B.	**8.800**
3 janvier 1951 :	
G.B.	**25.000**
29 janvier :	
G.R.	**4.280.000**
G.B.	**9.300**
P.N.	80
E.	1
B.	0

L.	13
M.	2
Métamyélocytes	4

6 février :

G.B.	**7.200**

17 février :

G.B.	**9.200**

30 mars :

G.R.	**4.240.000**
G.B.	**17.000**
P.N.	76
E.	2
B.	0
L.	9
M.	3
Blastes	1
Myélocytes	4
Métamyélocytes	4
Myéloblastes	4

Une cellule de Türck

14 avril :

G.B.	**13.500**

31 mai : le patient entre à nouveau dans le service, avec la numération :

G.R.	**4.120.000**

5 juin :

G.B.	**15.500**
F. et N. : G.R.	**4.120.000**
G.B.	**15.500**
P.N.	78
E.	1
B.	0
L.	2
Myéloblastes	6
Promyélocytes	5
Myélocytes	3
Métamyélocytes	5

Poids : 72 kgs 200

La Ponction du sinus maxillaire gauche, ramène du pus.

Injection de pénisulfa

Désinfection nasale à faire

Prescription : collargol

= 0,50 grammes

protargol

sérum physiologique 30 grammes

5 à 6 gouttes dans chaque narine, trois fois par jour.

Une hémorragie nasale suit cette ponction.

6 juin : Radiothérapie.

8 juin :

V.S. 1/2 heure 15 m/m

1 heure 33 m/m

Calque splénique : 17 x 17 centimètres

11 juin :

F. & N. : G.R.	**3.820.000**
G.B.	**25.000**
P.N.	73
E.	1
B.	0
L.	1
M.	0
Blastes	4
Promyélocytes	6
Myélocytes	14
Métamyélocytes	1

Vitamine K. thrombase

Calcium

Transfusion du Groupe B : 125 centimètres cubes

12 juin : Crase : T.C. : 4'

T.S. : 4' peu abondant.

Pénicilline : 1.000.000 U.O. par 24 heures car la température oscille autour de 38° depuis le 5.

15 juin : Pénicilline poursuivie jusqu'au 8 juillet.

17 juin : Vitamines K.

Thrombase

18 juin : Transfusion tous les 4 jours.

Radiothérapie.

19 juin : poids : 67 kgs 400.

20 juin : Vitamines K.

Thrombase

Hépatrol poursuivi jusqu'au 30 juillet
Rectocalcium poursuivi jusqu'au 30 juillet
Passiflorine jusqu'au 21 juillet

21 juin : F. & N. G.R. **3.010.000**
G.B. **26.000**
Myéloblastes 1
Promyélocytes 2
Myélocytes 13
Métamyélocytes 15
P.N. 65
E. 1
L. 1
M. 2

22 juin : Radiothérapie

23 juin : Bon état local des sinus
aucun traitement

25 juin : Numération :
G.R. **2.660.000**
G.B. **23.800**

26 juin : Epistaxis importante résistant aux coagulants habituels adressé en otorhinolaryngologie pour tamponnement convenable, le 27, bien que le T.S. et le T.C. soient normaux, (4').

3 juillet : Numération :
G.R. **3.440.000**
G.B. **14.100**

Poids : 71 kgs 200

9 juillet : Poids : 70 kgs 800

11 juillet : Numération :
G.R. **3.780.000**
G.B. **17.000**

16 juillet : Teinture de boldo 15 gouttes avant les repas.

17 juillet : Poids : 69 kgs 200
Rayons X.

Carbonate de chaux : 4 comprimés donnés jusqu'au 23 juillet.

18 juillet : Teinture de belladonne : 15 gouttes par jour poursuivie jusqu'au 27 juillet.

20 juillet : Liqueur de Fowler : 3 gouttes par jour augmentées de 3 gouttes tous les 2 jours de façon à atteindre 15 gouttes par jour le 27 juillet, puis reprise à 3 gouttes, 6 gouttes, 9 gouttes par jour, dosage maintenu jusqu'au 6 août.

23 juillet : Numération :

G.R.	**4.380.000**
H.B.	90 %
G.B.	**9.500**

Poids : 70 kgs.

25 juillet : Tension artérielle : 12,5 - 7

29 juillet : Tension artérielle : 12 - 8

30 juillet : Poids : 70 kgs 200

31 juillet : Bismuth : 10 grammes le matin à jeun administré jusqu'au 6 août.

Après sa sortie, le 5 août 1951, le malade est suivi régulièrement par des formules et numérations périodiques.

28 novembre 1951 :

G.R.	**4.410.000**
G.B.	**9.800**

5 février 1952 :

G.R.	**4.890.000**
G.B.	**12.800**
P.N.	83
E.	5
B.	1
L.	8
M.	1
Métamyélocytes	2

22 février 1952 :

G.B.	**7.000**

7 mars :

G.B.	**8.000**

Liqueur de Fowler : 12 gouttes par jour

— soins en otorhinolaryngologie pour un réveil de sinusite chronique.

Tumeur suspecte au niveau de l'œil gauche : un examen ophtalmologique est demandé.

Bon état général.

Occupe toujours son emploi.

COMMENTAIRE

Leucose myéloïde chronique instructive pour son évolution suivie depuis 32 mois.

Le début, au mois d'Août 1949, est aberrant :

— Fièvre
— Diarrhée
— Douleurs dans l'hypocondre droit
— Hépathosplénomégalie

composent la symptomatologie.

Retenir le passé palustre et la sinusite maxillaire chronique, bi-latérale.

La Liqueur de Fowler engendre, une premire fois une nette amélioration clinique et hémathologique.

— Diminution des formes immatures
— Augmentation des formes adultes
— Régression de la splénomégalie
— Correction de l'anémie
— Gain de poids

Toutefois, les numérations blanches ne sont pas franch équilibrées, d'où la nécessité de la radiothérapie qui re force les résultats acquis par la Liqueur de Fowler.

Pendant de longs mois, grâce à une dose d'entreti de 10 gouttes, la numération blanche est maintenue à u niveau subnormal, les formes mûres sont augmentées, l formes immatures régressent, l'embonpoint augmente l'an mie est très légère.

Un accident hémorragique se produit au mois de ju 1951, à la suite d'une ponction du sinus maxillaire.

Une épistaxis gravative survient quelques jours pl tard.

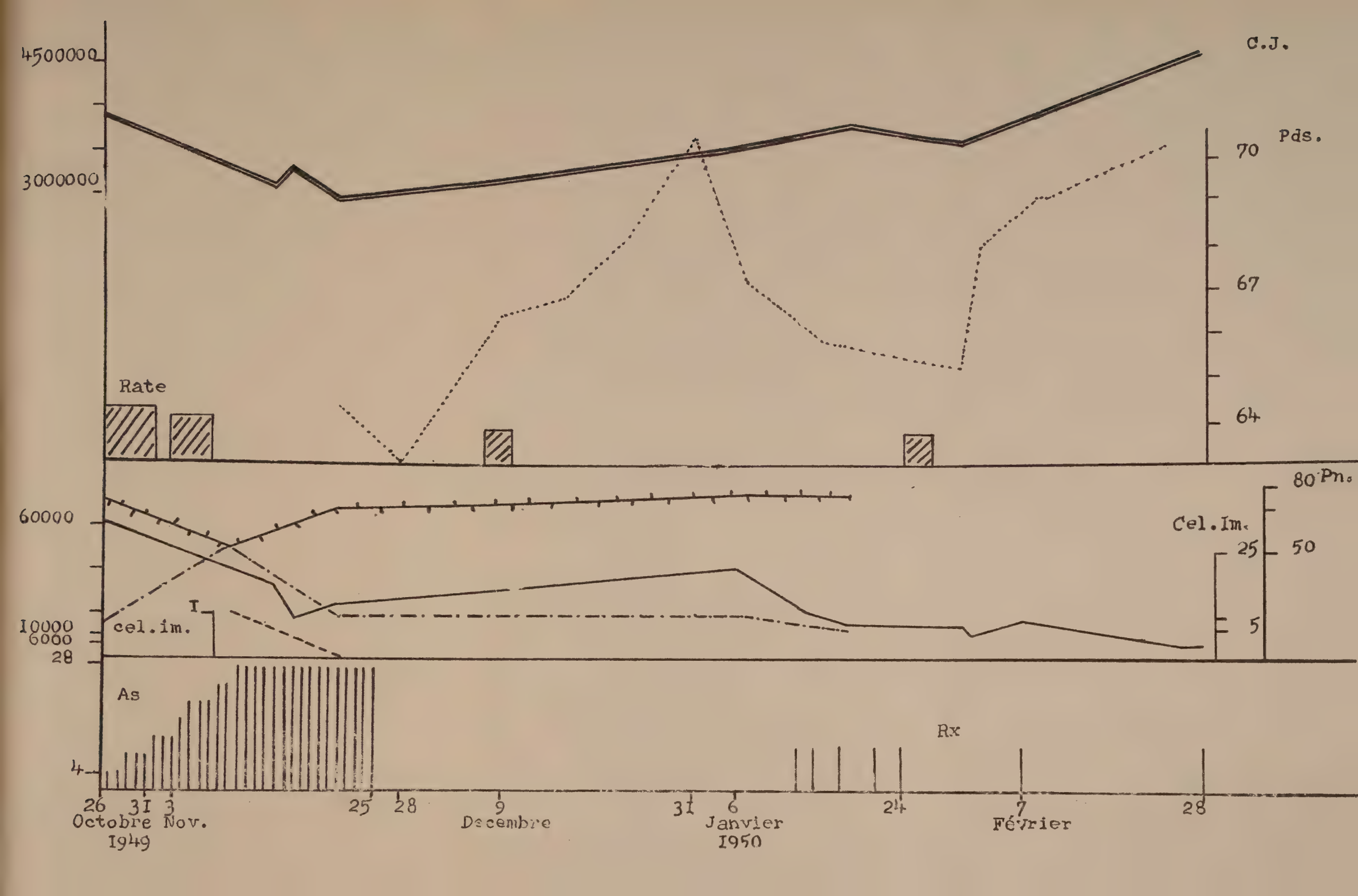
Ces manifestations s'accompagnent d'une poussée bla che, corrélativé :

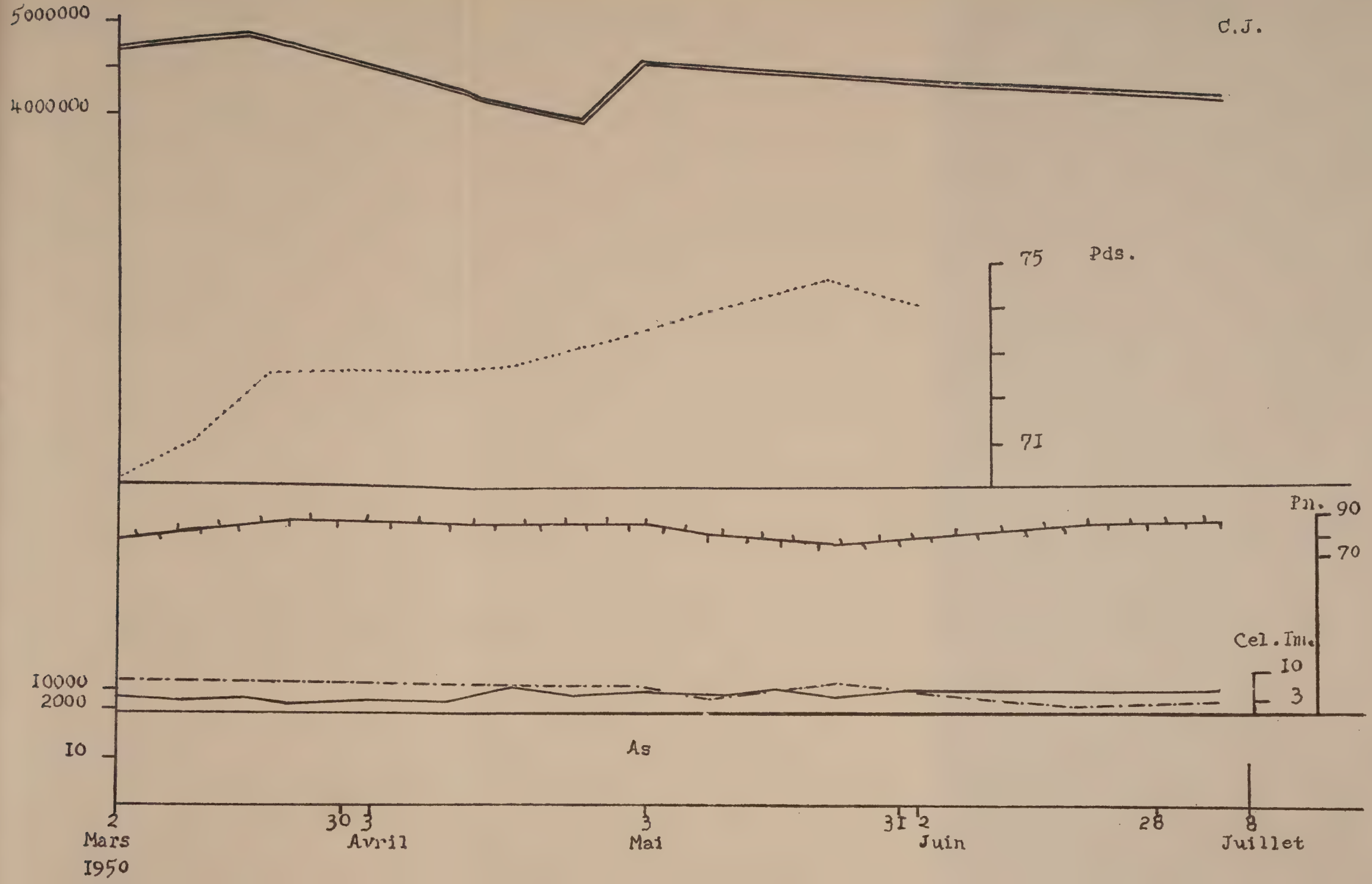
— hyperleucocytose
— augmentation blastique

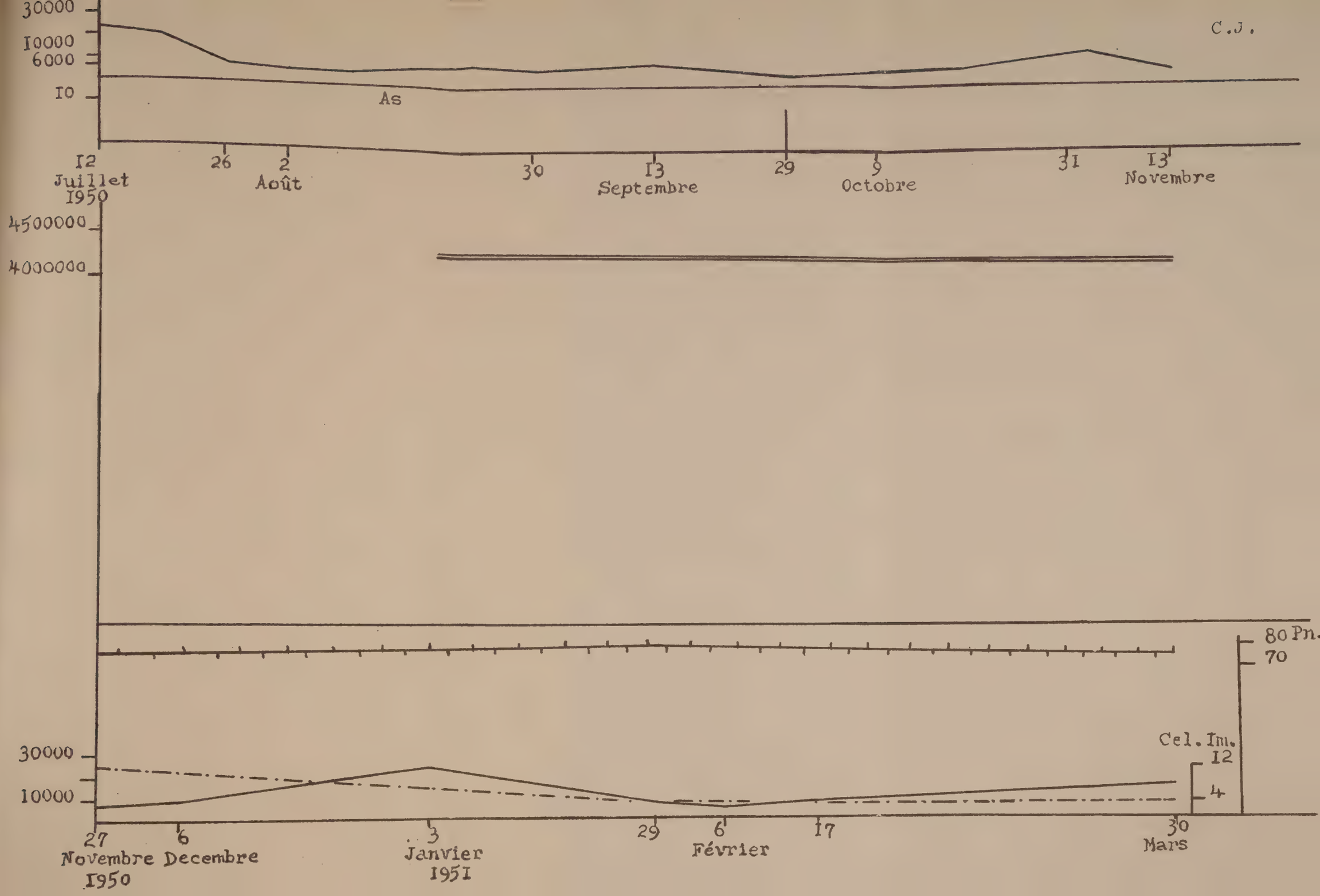
La rate s'hypertrophie également.

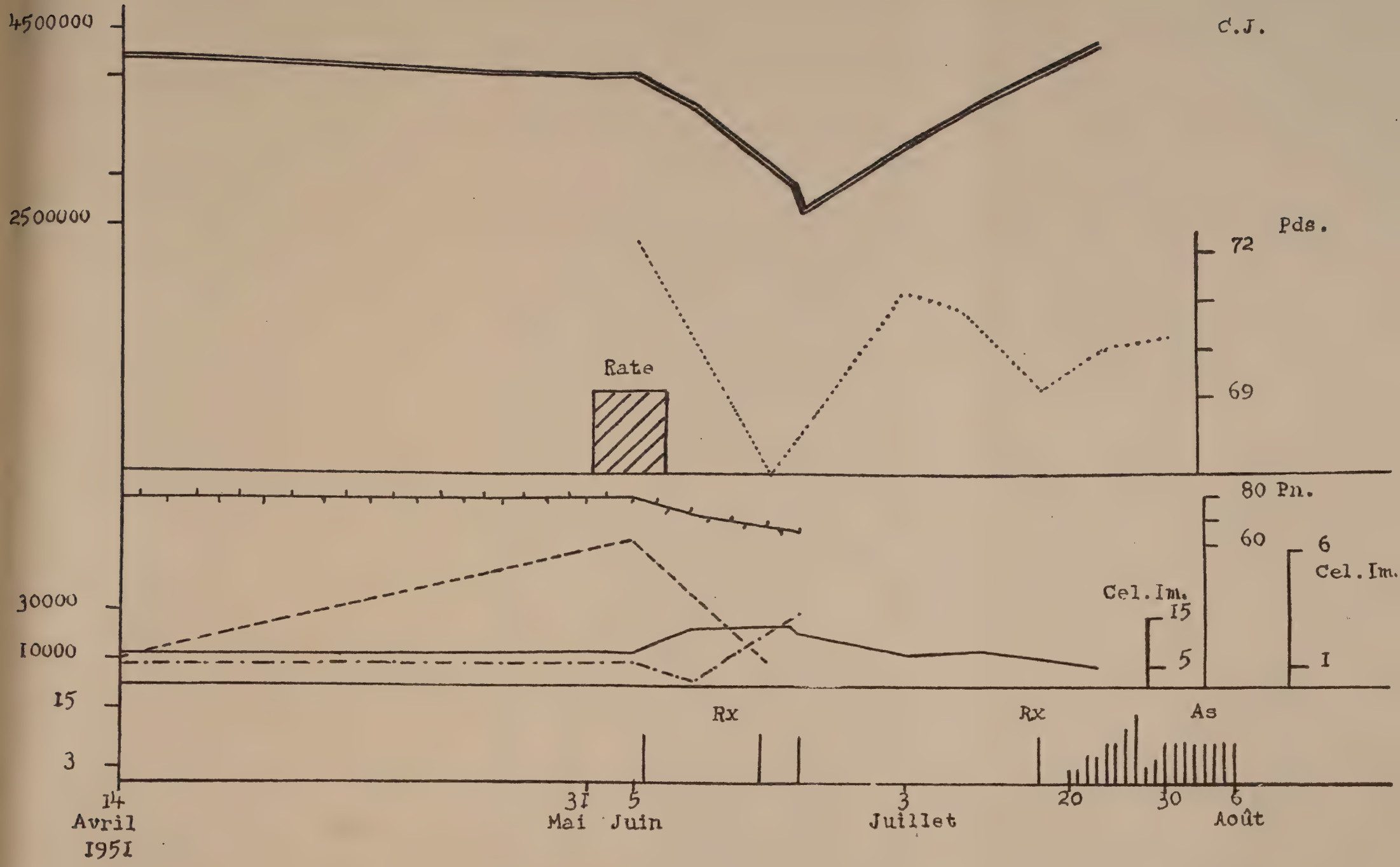
La radiothérapie, puis la liqueur arsenicale rétablisse l'équilibre hématoclinique.

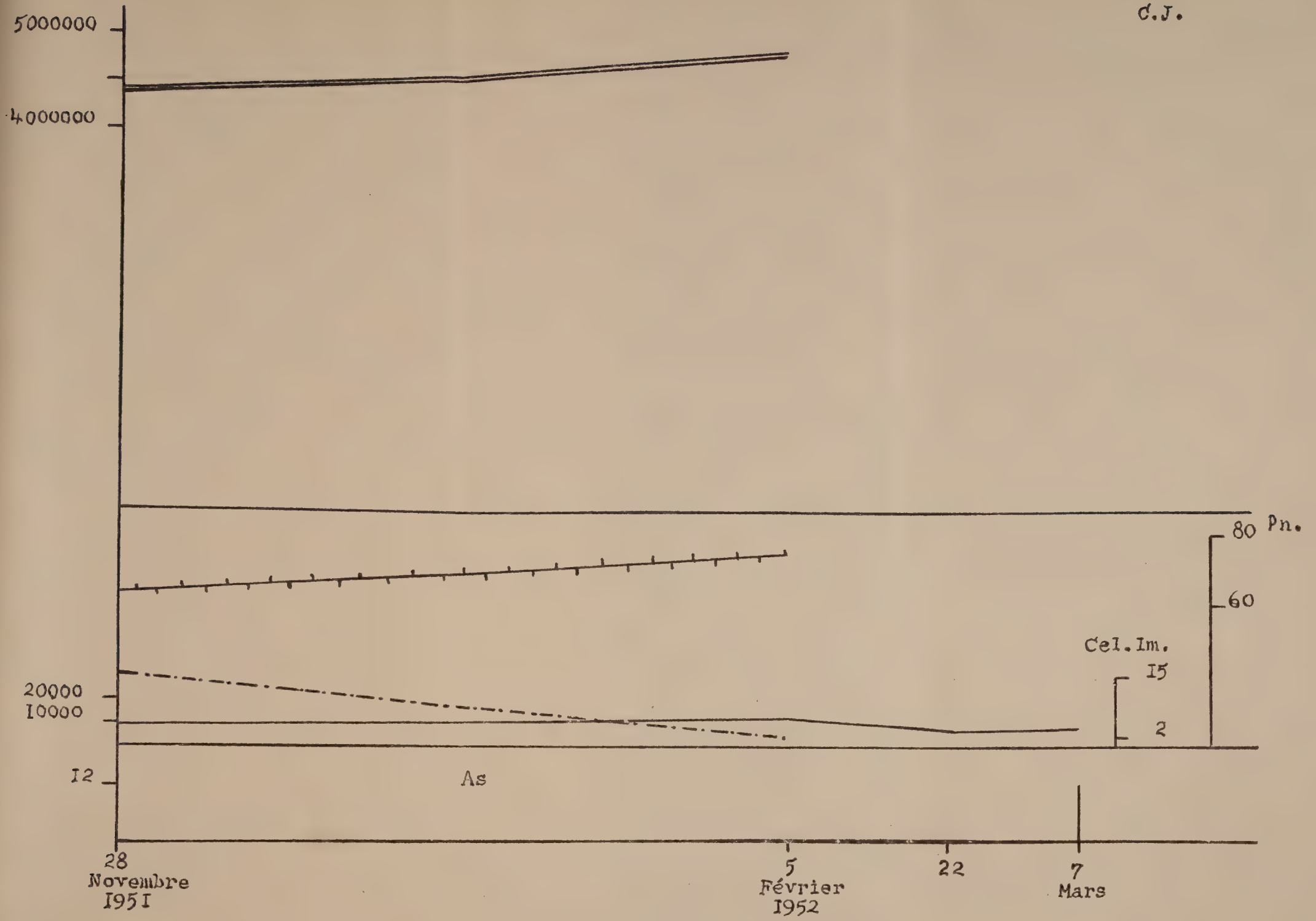
Le malade mène une existence normale et se soumet a contrôle hématologique systématique.


4500000
3000000
C.J.
Pds.
70
67
64
Rate
60000
10000
6000
28
I
cel.im.
Cel.Im.
25
5
80 Pn.
50
As
4
Rx
26
31
3
25
28
9
31
6
24
7
28
Octobre
Nov.
Decembre
Janvier
Février
1949
1950


5000000
4000000
C.J.
75
Pds.
71
Pn.
90
70
Cel. Im.
10
3
10000
2000
10
As
2
Mars
1950
30
3
Avril
3
Mai
31
2
Juin
28
8
Juillet


30000
10000
6000
10
C.J.
As
12
Juillet
1950
26
2
Août
30
13
Septembre
29
9
Octobre
31
13
Novembre
4500000
4000000
80 Pn.
70
Cel. Im.
12
4
30000
10000
27
Novembre
1950
6
Decembre
3
Janvier
1951
29
6
Février
17
30
Mars


4500000
2500000
C.J.
Pds.
72
69
Rate
80 Pn.
60
6
Cel. Im.
Cel. Im.
15
5
I
30000
10000
15
3
Rx
Rx
As
14
Avril
1951
31
Mai
5
Juin
3
Juillet
20
30
6
Août


C.J.
5000000
4000000
80 Pn.
60
Cel. Im.
I5
2
20000
I0000
I2
As
28
Novembre
I95I
5
Février
I952
22
7
Mars

L'association Rayons X - Arsenic, trouve dans cet exemple, la meilleure illustration.

CAS N° 11

N. M..., malade indigène âgé de 50 ans sans profession entrant dans le service pour une série de signes apparus il y a environ 14 mois.

L'asthénie progressive et un amaigrissement entraînant une cachexie prononcée sont les premiers symptômes qui attirent l'attention.

Des douleurs surviennent alors, les unes, diffuses, probablement ostéocopes par leur localisation, épiphysaires et juxta-articulaires, les autres, exquises, siégeant au niveau de l'hypocondre gauche et de l'épigastre.

Ces algies sont assez vagues, sensation de pesanteur, de tiraillements, sans irradiation, calmées par l'ingestion d'aliments, s'estompant parfois 2 à 3 jours sans aucune rythmicité.

Une fièvre oscillante accompagnée de sueurs abondantes est apparue depuis 8 mois environ.

Certains signes fonctionnels incommodent le patient depuis 6 mois environ :

— vomissements bilieux et alimentaires survenant plusieurs heures après les repas.

— constipation légère avec une selle tous les 2 à 3 jours de consistance dure mais de coloration normale.

— dyspnée

— toux fréquente, ramenant une expectoration muqueuse abondante.

Il faut retenir dans les **antécédents personnels** :

— quelques épisodes palustres

— éruption cutanée au niveau des jambes il y a 8 ans impossible à faire préciser.

Le malade apparaît amaigri, émacié, légèrement subictérique.

L'hypocondre gauche retient l'attention.

La rate est très volumineuse, atteignant presque la fosse illiaque gauche :

— son axe est oblique

— sa face externe est lisse

— son bord antérieur est dur et crênelé

— elle est mobile.

L'exploration des territoires ganglionnaires montre symétriquement dans les régions inguinales, trois à cinq ganglions de la grosseur d'une amande, pour les plus importants lisses, mobiles, indolores.

Au niveau du creux axillaire droit, les ganglions sont plus petits, plus nombreux, également mobiles.

Le foie est très volumineux, haut de 20 centimètres, légèrement douloureux à la pression.

L'abdomen est très légèrement ballonné et parcouru par une circulation collatérale, à peine perceptible.

La percussion objective, une matité au sommet du poumon droit et l'auscultation permet d'entendre des râles disséminés ainsi qu'une respiration soufflante au sommet droit.

Les bruits du cœur sont assourdis presque inaudibles.

Le pouls est à 80, très faible, la tension artérielle est 10 - 7.

EVOLUTION :

Le 20 décembre 1951 : température : 39° 1

urée = **0,73.**

21 décembre : Téléthorax : opacité atelectasique du lobe supérieur droit avec images lacunaires au centre.

Solucamphre.

22 décembre : E. C. G. : troubles de la conduction sous-épicardique droite.

Hépatrol poursuivi jusqu'au 15 février.

27 décembre : Cholestérol : 1 gr. 20

Thymol-test : 28° Verne.

Hangger : XXXX

Protides totaux : 84 gr. 50

Sérum albumine : 52 gr. 50

Sérum globuline : 32 gr.

Rapport : 1,63.

28 décembre : Bronchoscopie : sténose de l'orifice lobaire supérieur droit avec sécrétions purulentes.

Un prélèvement a été fait à ce niveau.

L'exploration de la lobaire inférieure, n'apporte aucun élément nouveau sauf 2 petits bourgeons dans la paroi postérieure que l'on n'a pu prélever.

31 décembre : Bacilloscopie : négative
Urine : albumine 1 gr.
Urée : 15 gr.
Chlorures : 7 gr. 50.
Quelques leucocytes
Absence de cylindres
Pénicilline : 500.000 U.O. par jour poursuivie jusqu'au 2 janvier.
2 janvier : Casoni-réaction précoce, négative.
3 janvier : Casoni négatif
5 janvier : Volume des crachats : 50 centimètres cubes
Poids : **53 kgs.**
6 janvier : Crachats : 50 centimètres cubes
7 janvier : Crachats : 150 centimètres cubes
8 janvier : **Fond d'œil** normal

F. & N. : G.R.	**2.220.000**
G.B.	**77.100**
P.N.	52
E.	4
Myéloblastes	1
Promyélocytes	20
Métamyélocytes	18

Crase :
T.S. 3'
T.C. 10'
V.S. : 1/2 heure 128 m/m
1 heure 142 m/m
Du 10 au 14 janvier : Crachats : 40 centimètres cubes
12 janvier : Transfusions quotidiennes du groupe A, à poursuivre jusqu'au 20.
14 janvier : **Liqueur de Fowler** : 4 gouttes X 3, poursuivie jusqu'au 21.
15 janvier : Crachats : 40 centimètres cubes
Poids : **52 kgs.**
17 janvier : **Bacilloscopie** : présence de nombreux B.K. (5 par champs)
Crachats : 40 centimètres cubes
18 janvier : Hypothermie qui se maintient jusqu'au 15 février.

Crachats : 50 centimètres cubes.

19 janvier : Crachats : 40 centimètres cubes

Streptomycine : 1 gramme par jour poursuivie jusqu'au 15 février.

G.R.	**2.830.000**
G.B.	**87.000**

20 janvier : Crachats : 40 centimètres cubes

21 janvier : Crachats : 50 centimètres cubes

22 janvier : Crachats : 50 centimètres cubes

Liqueur de Fowler : 5 gouttes X 3.

23 janvier : Crachats : 60 centimètres cubes

Poids : **53 kgs.**

24 janvier : Crachats : 100 centimètres cubes

25 janvier : Crachats : 50 centimètres cubes

26 janvier : Liqueur de Fowler : 6 gouttes X 3 poursuivie jusqu'au 15 février.

30 janvier : Poids : **54 kgs.**

6 février : Poids : **54 kgs.**

9 février :

F. & N. G.R.	**2.460.000**
G.B.	**58.000**
P.N.	52
E.	8
B.	4
L.	3
Myéloblastes	6
Promyélocytes	7
Myélocytes	10
Métamyélocytes	10

13 février : Poids : **54 kgs 600**

17 février : Le malade quitte le service.

COMMENTAIRE

Leucémie myéloïde chronique, et bacillose pulmonaire coexistent chez notre patient, ancien paludéen.

Le tableau clinique est classique :

— Asthénie
— Cachexie
— Température
— Vomissements

— Constipation
— Dyspnée
— Toux fréquente avec expectoration
— Signes cardiaques
— Hépatosplénomégalie
— Douleurs ostéocopes

Au traitement symptômatique, s'adjoignent streptomycine et Liqueur de Fowler, celle-ci est adminstrée pendant un mois.

La réponse hématologique est décevante.

Un léger gain de poids est acquis.

CAS N° 12

Sœur H. A. âgée de 71 ans suivie en Ville, puis admise le 15 Mai 1950 avec les formules et numérations suivantes :

7 avril :

G.R.	3.260.000
H.B.	70 %
V.G.	1,9
G.B.	85.200
P.N.	25
E.	0
Grands et moyens monucléaires	0
Lymphocytes	32
M.	1
Leucoblastes	40

Recherche des hématozoaires : négative

9 mai :

G.R.	2.820.000
H.B.	55 %
V.G.	0,9
G.B.	14.000
P.N.	11
P.E.	0
Grands et moyens monucléaires	0
Lymphocytes	86
Leucoblastes	3
F. & N. : G.R.	2.480.000
H.B.	55 %
Plaquettes	201.000

15 mai :

Lors de son entrée dans le service :

— Urée sanguine : 0 gr. 31

— Température : normale

16 mai :

G.B.	14.700
P.N.	22,5
E.	1
Grands mononucléaires	0
Moyens mononucléaires	2
L.	74,5

Transfusions tous les deux jours poursuivies jusqu'au 28.

23 mai : Numération :

G.R.	2.970.000
H.B.	60 %
G.B.	15.500

25 mai : Ponction sternale : lignées, érythrocytaire, myélocytaire et mégacarycocytaire, sensiblement normales.

Présence d'éléments de la lignée lymphocytaire, myéloblastes et monocytes, en moyenne abondance.

Leucémie lymphoïde.

27 mai :

F. & N. : G.R.	3.670.000
H.B.	80 %
G.B.	17.900
P.N.	10
E.	2
Grands mononucléaires	0
Moyens mononucléaires	0
L.	88

28 mai :

Liqueur de Fowler : 3 gouttes par jour, augmentées de 3 gouttes tous les 2 jours jusqu'au 9 juin. La dose est alors de 21 gouttes par jour.

30 mai :

Electrophorèse : profil normal.

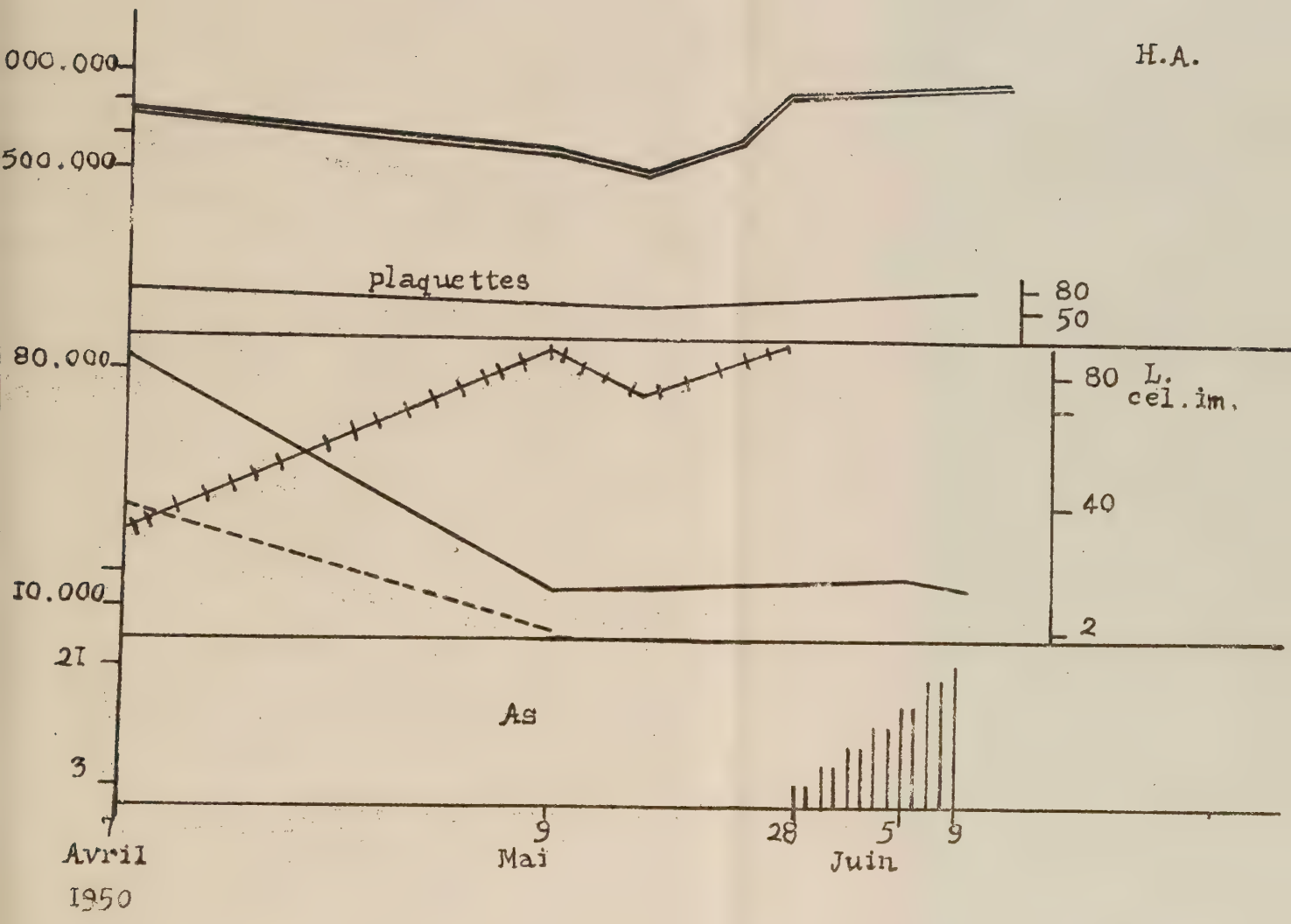
Protéines : 62 gr. 10.

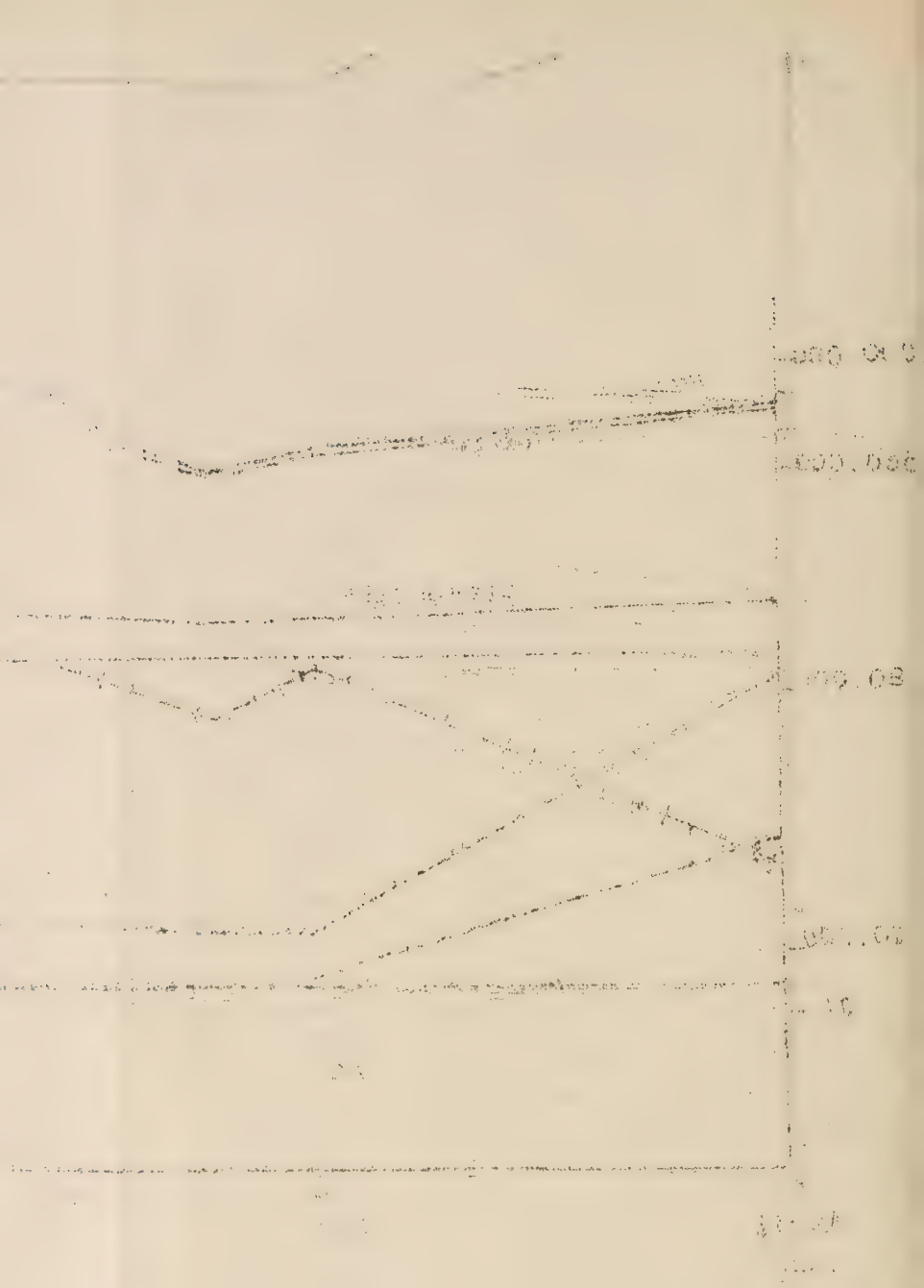
5 juin :

G.B.	18.000

7 juin :

Poids : 57 kgs 400


000.000
500.000
H.A.
plaquettes
80
50
80.000
80 L.
cel.im.
40
10.000
2
21
As
3
7
9
28
5
9
Avril
Mai
Juin
1950



10 juin : Numération :

G.R.	3.930.000
H.B.	80 %
G.B.	14.400

COMMENTAIRE

Religieuse, atteinte de Leucémie lymphoïde chronique dépistée fortuitement au cours d'un examen hématologique destiné à confirmer un pseudo-accès palustre.

La première formule faite en Avril 1950 montre une poussée blastique.

La malade est hospitalisée le 16 mai 1950.

Des transfusions sont faites régulièrement après groupage.

Une rémission spontanée survient.

Une nouvelle poussée motive l'emploi de la Liqueur de Fowler qui semble influencer favorablement la numération blanche et l'anémie.

La cure arsenicale est poursuivie d'une manière continue, après la sortie de l'hôpital.

Actuellement, la patiente fait une nouvelle poussée et son état général est médiocre.

Une survie de deux ans est acquise, grâce à l'emploi de la médication arsenicale continue.

Elle est décédée depuis 15 jours.

CAS N° 13

E. A. malade indigène âgé de 50 ans.

Admis dan sle Service le 1er Février 1952

Après avoir vainement tenté différentes médications indigènes, (pointes de feu, sur la région splénique, infusions), le patient décide, le 17 janvier 1952, de consulter le médecin de l'hôpital de Laghouat, pour des signes inquiétants apparus insidieusement et s'accentuant progressivement.

— Apparition d'une masse abdominale extensive et douloureuse au niveau de l'hypocondre gauche et de l'épigastre.

— Adénopathie inguinale symétrique

— Dyspepsie

— Anorexie

— Amaigrissement

— Asthénie
— Pâleur
— Fébricules
— Sueurs
— Vertiges permanents
— Otorragie gauche

Le traitement, prescrit est inefficace.

Le malade est évacué sur notre service.

Actuellement, le patient est anoréxique.

Une toux sèche est apparue depuis quatre jours. Il souffre de douleurs médio-thoraciques consécutives à la ponction sternale récente.

L'état général est médiocre, le visage est émacié, le teint hâve.

A l'examen, on remarque :

— une splénomégalie : **rate** volumineuse, s'étendant jusqu'à l'ombilic, douloureuse à la pression, de consistance dure, ses bords sont tranchants.

. . **un foie** dur, hypertrophié, douloureux.

— **une adénopathie** généralisée à tous les territoires : ganglions volumineux, de la taille d'une noisette, indurcis, mobiles, douloureux à la pression.

Pré-tragiennes symétriques
Sous-maxillaire gauche
Bases du cou
Sous-axillaires
Chapelets épitrochléens
Cervicaux postérieurs
Inguinaux, en partie réduits par l'ACTH.

— une légère parésie au membre inférieur droit

— zone douloureuse à la pression de la moitié inférieure de la face interne de la cuisse droite

— une légère submatité des deux bases pulmonaires

— un léger souffle systolique de la base audible à droite du sternum

— l'abdomen est volumineux et une circulation collatérale du type cave inférieur, s'amorce

— petite tumeur de la ligne blanche sous-xyphoïdienne

— la muqueuse buccale et la conjonctive palpébrale sont légèrement décolorées.

EVOLUTION :

1er février 1952 : Température : 37° 9, puis normale jusqu'au 8.

4 février : B. W., K., H. : +++.

6 février :

F. & N. G.R.	**2.720.000**
G.B.	**147.000**
P.N.	5
E.	2
B.	0
L.	84
M.	1
Lymphoblastes	8

Ponction sternale : moëlle de leucémie lymphoïde

Poids : 60 kgs 200.

Calcium par os poursuivi jusqu'au 5 mars

Phénergan : 1 comprimé matin et soir jusqu'au 5 mars

Solucamphre injectable : jusqu'au 5 mars

8 février :

Poussée thermique avec un maximum à 38° 5, dure 4 jours.

A.C.T.H. 100 milligrammes par jour donné jusqu'au 19 février.

Reprise avec 75 milligrammes poursuivis jusqu'au 5 mars. Enfin, dose réduite à 50 milligrammes jusqu'au 10 mars.

Transfusions groupe O. tous les deux jours poursuivies jusqu'au 12 mars.

Régime sans sel

Courbe des urines

Pesée tous les deux jours

13 février : Poids : 65 kgs.

15 février :

P.N.	4
E.	4
B.	0
L.	85
Lymphoblastes	4

16 février : Poids : 65 kgs.

Urines : 1 litre

17 février : Urines : 1 litre

18 février : Urines : 1 litre

19 février : Urines : 1 litre 5.

20 février : Urines : 1 litre.

Poids : 63 kgs 200.

21 février :

F. et N. G.R.	**2.250.000**
G.B.	**37.000**
P.N.	14
E.	0
B.	0
L.	71
M.	0
Lymphoblastes	13

Cellules de Türck

Urines : 1 litre 5

Poids : 64 kgs 800

22 février :

Urines : 1 litre 2

Poids : 64 kgs.

Clocher à 39°

Splénocontraction à l'adrénaline

1°) - 10,5 x 8 cm.

2°) - 7 x 8 cm.

23 février :

Urines : 2 litres

Poids : 63 kgs 400

Consultation oto-rhino-laryngologie : furonculose du conduit auditif externe gauche.

Lavage au Dakin de l'oreille gauche mèches alcoolisées.

Les examens radiologiques permettent le diagnostic d'un dolichocolon gauche.

Consultation de gastro-entérologie :

— Rectite hyperplasique susceptible de dégénérescence

24 février :

Urines : 1 litre 5

Poids : 63 kgs 200

25 février :

Urines : 1 litre 5

Poids : 63 kgs

26 février :

Urines : 1 litre

Poids : 63 kgs 400

27 février :

Urines : 1 litre 250

Poids : 65 kgs

28 février :

Urines : 1 litre 400

Poids : 64 kgs 200

29 février :

Urines : 1 litre 6

Poids : 64 kgs 800.

G.B. **240.000**

1er mars : Numération :

G.R. **2.660.000**

G.B. **230.600**

H.B. 60 %

2 mars :

Urines : 1 litre 5

Liqueur de Fowler : 6 gouttes par jour

3 mars :

Urines : 1 litre

Poids : 65 kgs 200

4 mars :

Urines : 1 litre 5

Poids : 65 kgs

5 mars :

Poids : 64 kgs 600

6 février :

Poids : 64 kgs.

Poussée thermique avec maximum à 38° 4, dure 6 jours, puis semble régresser.

7 février :

Poids : 64 kgs 500

Liqueur de Fowler : 9 gouttes par jour, maintenues jusqu'au 13 :

8 février :

Urines : 0 litre 75

Poids : 63 kgs 800

9 février :

Urines : 1 litre

10 février :

Urines : 1 litre 5

11 février :

Poids : 62 kgs 200

Urines : 1 litre

12 février :

Urines : 1 litre 5

Poids : 62 kgs 200

13 février :

Urines : 1 litre

Poids : 65 kgs 200

14 février :

Numération : G.R. **1.520.000**

G.B. **155.000**

Malade fébricitant.

COMMENTAIRE

Plusieurs points sont à retenir dans ce cas de Leucémie Lymphoïde chronique :

Le long passé paludéen probable

Les réactions spécifiques très positives

Le colicho-colon gauche et la rectite hyperplasique susceptible de dégénérescence.

Le patient présente une symptomatologie classique :

— Adénopathie généralisée

— Hépato-splénomégalie

— Abdomen augmenté de volume et ébauche de circulation collatérale

— atteinte pulmonaire et cardiaque

— température assez élevée

— pâleur

— asthénie

— amaigrissement

Outre la thérapeutique symptomatique, l'A.C.T.H., puis la Liqueur de Fowler sont utilisées.

L'A.C.T.H. est administrée en surveillant la courbe pondérale et l'excrétion urinaire.

Une légère réduction des adénomégalies s'ensuit et demeure le seul profit.

La Liqueur de Fowler alors employée semble influencer l'hyperieucocytose et l'embonpoint.

Par contre, l'anémie s'accuse.

Actuellement, l'état général est mauvais.

Diverses manifestations hémorragiques surviennnent :

— hématémèse

— otorragie

— epistaxis

Le malade est sortant sur sa demande.

CAS N° 14

O. S., Indigène âgé de 37 ans - camionneur.

Entrant dans le service pour adénopathie généralisée le 15 janvier 1951.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Au mois de juillet 1950, le malade se sent très asthénié, il constate la présence d'une adénopathie cervicale, axillaire, épitrocléenne, inguinale, non prurigineuse.

Antécédents héréditaires : existence d'un tremblement familial, qui apparaît à la trentaine.

— Une sœur épileptique.

Antécédents personnels : Blennoragie, hémorroïdes, pas de maladies infectueuses.

A l'examen, on remarque une **adénopathie** généralisée non douloureuse

— mobile

— n'ayant jamais suppuré

— faite de ganglions isolés les uns des autres, de consistance élastique

— ne s'accompagnant ni de température ni de prurit.

On perçoit au **cœur un dédoublement** du premier bruit à la base.

Le foie douloureux est un peu débordant.

Il existe des hémorroïdes.

Le jet d'urine est faible, vertical.

Le malade a de la frigidité et de l'impuissance sexuelle.

Le fond d'œil montre un champ rétinien un peu pâle, et ses bords sont nets très léger œdème péripapillaire, artères normales, veines dilatées, exagération légère du réseau capillaire, aucune hémorragie.

15 janvier 1951 : Température normale.

Présence de pigments biliaires dans les urines.

16 janvier : Poids : 61 kgs 400

17 janvier :

F. & N. : G.R.	**3.350.000**
G.B.	**43.400**
P.N.	11
E.	0
B.	0
B.	0
L.	63
M.	0
Lymphoblastes	26

Médullogramme : Mœlle presque uniquement habitée par des lymphocytes et lymphoblastes (certains lymphoblastes ont un nucléole).

Disparition presque complète des autres lignées médullaires.

18 janvier : Liqueur de Fowler : 3 gouttes initialement avec augmentation d'une goutte 3 fois par jour de façon à atteindre 30 gouttes le 14 février. Cette dose est poursuivie jusqu'au 24 février.

20 janvier : Transfusions du Groupe B.

21 janvier :

G.R.	**3.360.000**

Examen : O.R.L. : Cavum strictement normal.

Ponction ganglionnaire : aspect de ganglions leucémiques, nombreux lymphocytes, nombreux lymphoblastes.

22 janvier : Transfusion

23 janvier : Poids : 61 kgs.

24-25 janvier : température 37° 9

30 janvier : Poids : 61 kgs 800

Transfusions tous les deux jours à maintenir jusqu'au 24 février.

31 janvier : Température : 38° 2

1er février : Constipation

Hémorragies hémorroïdaires

L'examen recto-scopique apprend que le malade présente un bourrelet hémorroïdiaire angiomateux.

La muqueuse rectale est épaissie, violacée et sur toute la hauteur, saignant plus particulièrement au niveau d'une plage à 17/18 centimètres de l'anus.

2 février : Augmentation généralisée du volume des ganglions.

Température : 38° 1

6 février : Poids : **62 kgs.**

7 février : Atropine poursuivie jusqu'au 28.

Température : 37° 5

12 février : Température : 38° 5

14 février :

F. & N. : G.R.	**2.930.000**
G.B.	**86.000**
P.N.	6
L.	88
Lymphoblastes	6

16 février : A déjà reçu 27 milligrammes de CARYOLYSINE : une fois 3 milligrammes, 4 fois 6 milligrammes.

20 février : Poids : **61 kgs.**

21 février : Poids : **61 kgs**

Température : 38° 1

Vitesse de sédimentation : 1/2 heure : 12 m/m

1 heure : 32 m/m

26 février : A.C.T.H. 100 milligrammes par jour à poursuivre jusqu'au 8 mars.

Poids : **60 kgs 800**

Cholestérol : 1 gr. 96

Glycémie : 0 gr. 90.

Azote urinaire : 26 gr.

Il faut noter **avant** ce traitement : - adénopathie : - Cervicale XXX.

Chaîne sterno-cleïdo-mastoïdienne : XXX

Axillaire, épitrochléanne, inguinale, abominable, thoracique avec phénomènes de compression consécutifs.

Poids : 61 kgs.
Glycémie : 0 gr. 90
Choïestérol : 1 gr. 60
Vitesse de sédimentation :
1/2 heure : 12 millimètres
1 heure : 32 millimètres
— Eosinophilie
27 février : Température : 38° 1
Poids : **60 kgs 400**
28 février : Poids : **61 kgs.**
Diminution notable du volume des ganglions
1er mars : Vitesse de sédimentation augmentée :
1/2 heure 13 m/m
1 heure : 23 m/m
Poids : **60 kgs 800**
2 mars : Vitesse de sédimentation :
1/2 heure 15 m/m
1 heure : 28 m/m
Poids : **61 kgs 200.**
3 mars : 28 éosinophiles
Vitesse de sédimentation :
1/2 heure 6m/m
1 heure : 23 m/m
Ponction sternale et ponction ganglionnaire, ont le même aspect.
Poids : **61 kgs 400**
5 mars : 18 éosinophiles
Vitesse de sédimentation :
1/2 heure 10 m/m
1 heure : 36 m/m
Poids : **61 kgs.**
6 mars : Poids : **60 kgs 600**
7 mars : apparition d'une pigmentation purpurique
16 éosinophiles
Vitesse de sédimentation :
1/2 heure 22 m/m
1 heure : 40 m/m
8 mars : Température : 38° 1
Poids : **59 kgs.**

F. & N. G.R.	**2.960.000**
G.B.	**116.700**
P.N.	5
L.	80
Lymphoblastes	15
Crase :	
T.S.	6'
T.C.	1 heure

9 mars : Température : 38° 7

Transfusions du groupe B. rutine, vitascorbol à poursuivre jusqu'au 13.

10 mars : Poids **59 kgs.**

Température : 38° 4

11 mars : Température : 38° 6 se maintient jusqu'au 13

Transfusion,

K - thrombyl - thrombase

Syncortyl

Pressyl à poursuivre jusqu'au 13

13 mars : Le malade quitte le service.

COMMENTAIRE

Leucose lymphoïde en poussée aigüe, chez un sujet de 37 ans.

— l'adénopathie est généralisée

— l'hépatomégalie est légère

— Il y a des signes de rétinite leucémique

— Les hémorroïdes saignent

— Les ganglions cervicaux donnent lieu à des phénomènes de compression.

— La vitesse de sédimentation est augmentée.

Trois agents leuco-toxiques sont tour à tour éprouvés.

La Liqueur de Fowler, diminue nettement les formes blastiques. Elle augmente les cellules mûres mais ni la granulopénie, ni le nombre des globules blancs, ni l'anémie ne sont modifiés.

Par ailleurs ,la baisse pondérale s'accroît.

La Carylosyne a été conjointement utilisée.

Devant cet échec, on fait appel à l'A.C.T.H. qui n'est pas plus heureuse. Elle entraîne cependant une légère régression des adénomégalies.

Une éosinophilie importante apparaît.

Le malade expire quatre jours après sa sortie de l'hôpital dans l'hyperthermie, l'hémorragie et la douleur.

Ainsi, ces trois poisons mitotiques, se sont montrés inefficaces pour modifier le cours de cette leucose en poussée blastique.

CAS N° 15

S. G. - 4 ans - entrée à l'hôpital le 27 juillet 1950

L'affection s'annonce par des **prodrômes** à la fin du mois de juin :

— pâleurs

— inappetance

— amaigrissement (environ (1 kg par semaine), 6 séances de Rayons ultra-violets n'apportent aucune amélioration.

Brusquement, le 10 juillet au soir, l'enfant présente une température à 40° 1 ; qui descend le lendemain aux environs de 37° et garde une allure oscillante pendant plusieurs jours.

Le médecin traitant pense au paludisme, et institue un traitement par la quinine orale et intra-musculaire.

Une **ponction sternale,** faite le 22 juillet, montre la présence de 97, 4 leucoblastes.

L'enfant se présente amaigri, avec un teint blafard, des cernes sous les yeux ; elle est très irritable.

La muqueuse buccale est décolorée.

A **l'examen,** le **foie** est augmenté, débordant d'un travers de doigts le rebord costal.

La **rate** est palpable, dure, indolore.

Les **adénopathies** sont réparties :

— inguinales

— bilatérales

avec des ganglions petits, nombreux, mobiles non douloureux,

— axillaire droite

La langue est légèrement saburrale.

Le ventre est souple.

Le cœur bat à un rythme accéléré mais de tonalité normale.

L'examen du **fond d'œil** montre une papille et une rétine

pâles ; un léger œdème rétinien, les veines sont un peu dilatées et tortueuses (pas d'images de rétinite leucémique) ; quelques hémorragies punctiforme, une hémorragie à centre blanc.

EVOLUTION :

27 juillet 1950 : Température 39° 1

28 juillet 1950 : Température : 39° 5

Poids : **12 kgs 700**

Pénicilline : Retard : 600.000 U.O. par 24 heures poursuivie jusqu'au 16 août.

Transfusions de sang : (100 centimètres cubes) poursuivies jusqu'au 31 juillet.

29 juillet : Température : 40° 6

F. & N. : G.R.	**1.100.000**
G.B.	**2.800**
P.N.	7
Moyens monocytes	9
N.	3
L.	80

30 juillet : Température : 38°

Ponction sternale : Images de leucémie lymphoïde caractérisées par une grande abondance de lymphocytes adultes, quelques promyélocytes à nouveau bourgeonnant du type Rieder, d'assez rares lymphoblastes.

Il faut noter, de plus, une aplasie presque absolue de la lignée érythrocytaire et de la lignée granuleuse.

31 juillet :

Température : 39° 7

Epistaxis peu abondantes, tampons de thrombase

Transfusions : 150 centimètres cubes de sang, poursuivies jusqu'au 1er septembre, puis reprises tous les deux jours, jusqu'au 14 septembre.

1er août : Température : 40° 8

Cœur : galop de la pointe

Rutine : 3 comprimés par jour, poursuivie jusqu'au 13 septembre.

2 août : Température : 39° 6

F. & N. G.R.	**2.220.000**
G.B.	**2.400**

P.N. 17
Moyens monocytes 16
M. 3
L. 62
Prolymphocytes 2

Crase :
T.S. 2 heures

Phénergan : 1/2 comprimé et hépatrol, 1 ampoule matin et soir, poursuivis jusqu'au 20 août.

3 août : Température : 40°

7 août : Température : 40° 2

F. & N. G.R. **1.700.000**
G.B. **1.400**
P.N. 12
Moyens Monocytes 10
M. 4
L. 74

10 août : Liqueur de Fowler : 3 gouttes par jour, poursuivie jusqu'au 20.

Petit choc transfusionnel

11 août : Température : 40° 5

Nouveau choc transfusionnel

12 août : Cœur : galop de la pointe

13 août : Abcès de la fesse droite et gauche.

Pouls à 130

16 août : Température : 38° 8 maintenue jusqu'au 22

F. & N. : G.R. **1.160.000**
G.B. **1.400**
P.N. 16
mM. 6
M. 2
L. 76

18 août : Cœur : galop de la pointe

19 août : Injection d'un 1/8ème de milligramme d'ouabaïne

21 août : Liqueur de Fowler : 6 gouttes

22 août : Ponction de l'abcès de la fesse gauche

23 août : Température 37° 8 qui descend en lysis à 37° et s'y maintient jusqu'au 14 septembre

25 août : Liqueur de Fowler : 9 gouttes par jour

26 août :

F. & N. : G.R.	**1.600.000**
G.B.	**1.800**
P.N.	11
mM	7
M.	4
L.	78

28 août : Liqueur de Fowler : 12 gouttes par jour

30 août : Petit choc transfusionnel

31 août : Céphalées

Recoloration des muqueuses et de la peau

2 septembre : Grosse amélioration

F. & N. : G.R.	**3.060.000**
G.B.	**2.600**
H.B.	68 %
V.G.	1,09
P.N.	43
E.	1
m.M.	6
M.	4
L.	46

4 septembre :

F. & N. : G.R.	**3.980.000**
G.B.	**4.400**
P.N.	38
m.M.	6
M.	2
L.	54

14 septembre :

La patiente regagne son domicile.

Décédée 2 mois après sa sortie de l'hôpital à la suite d'une rechute.

COMMENTAIRE

Le début de cette Leucose lymphoïde aigüe, leucopénique, est évoquateur d'un accès palustre.

Cette jeune malade, séjourne deux mois dans le service. Elle reçoit :

— de la Pénicilline

— des transfusions sanguines

— de la Rutine

La Liqueur de Fowler, améliore les signes hématologiques :

— Normalisation de la leucopénie,

— Relvement de l'anémie,

— Augmentation des formes adultes après une légère chute.

Cette rémission thérapeutique est brève car une rechute fatale survient deux mois après sa sortie de l'hôpital.

Nous avons pu ainsi prolonger de cinq mois la survie dans cette forme à évolution rapide.

CAS N° 16

Monsieur H. M. âgé de 60 ans.

Il dirigeait, en 1942, une mine de produits chimiques, en Espagne puis, pendant trois ans, a été interné dans une prison.

Le mardi 4 septembre 1950, 18 jours avant son hospitalisation, apparaît alors qu'il était en traitement chez un dentiste, pour une alvéolite, une légère fébricule.

Le dentiste ôte la couronne sous-jacente à l'infection et incise, à plusieurs reprises, la gencive.

Le 9 septembre, en fin de traitement, surviennent :

— une fièvre élevée,

— une angine ulcéro-nécrotique associée à des troubles fonctionnels importants.

Le malade fait remarquer que sa pâleur anormale remonte vers le 15 juillet. Il aurait eu, en effet, à cette époque une diarrhée liquide, non sanglante mais accompagnée de violentes douleurs rectales, cet épisode qui dura une semaine environ fut traité par du ganidan, de l'aspirine et des suppositoires de posédol.

A la suite de l'apparition de l'angine, un traitement par les antibiotiques est mis en œuvre :

— pénicilline

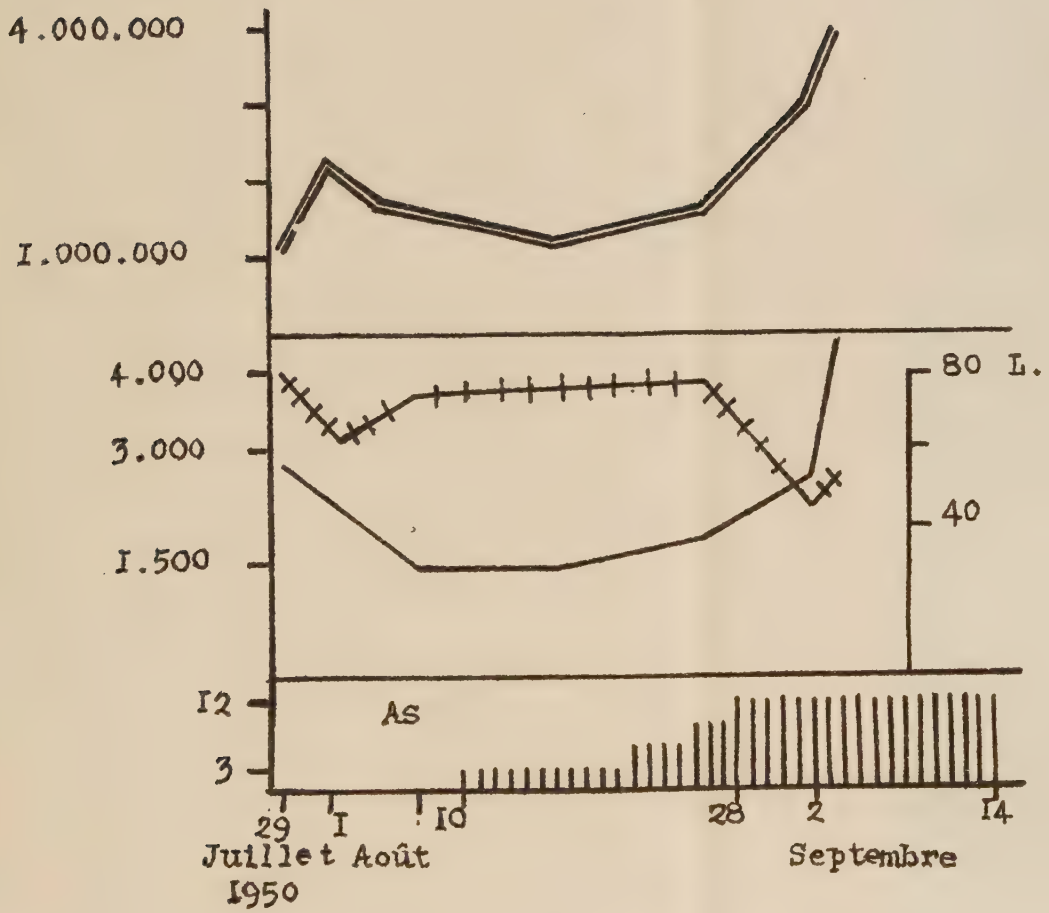
— streptomycine

mais reste sans effet.

Le patient est alors adressé en oto-rhino-laryngologie.

Donc, sont apparus successivement :

S.G.


4.000.000
1.000.000
4.000
3.000
1.500
80 L.
40
12
3
As
29
I
10
28
2
14
Juillet
Août
Septembre
1950

1°) une diarrhée avec douleurs pelviennes au mois de juillet, une anémie progressive.

2°) Une infection alvéolo-dentaire, au début du mois de septembre

3°) une angine ulcéro-nécrotique fébrile, une semaine plus tard.

Actuellement, le malade présente une certaine dysphagie et de l'asthénie.

L'examen objective :

— Une anémie importante avec pâleur des téguments et décoloration des muqueuses.

— Un amaigrissement

— localement, au niveau de l'hémi-voile droit, du pilier droit et de la région amygdalienne droite, se trouve une ulcération irrégulière recouverte d'un sphacèle blanchâtre très adhérent.

On note par ailleurs, pas d'adénopathie, pas de rate palpable, pas de purpura, ni d'hématomes.

Les appareils, cardio-vasculaire, et respiratoire, sont normaux. La tension est à 12 - 8.

Les investigations cliniques et biologiques successives vont nous permettre d'étudier rationnellement le cours de la maladie :

22 septembre 1950 : Température 37° 5

— Penicelline 1.000.000 U.O. par 24 heures poursuivie jusqu'au 22 octobre.

— Sang : Groupe O - une transfusion par jour.

23 septembre : Numération :

G.R.	**1.180.000**
G.B.	**1.600**
H.B.	50 %

Crase :

T.S.	3'
T.C.	2' 30"
Plaquettes	**114.000**

24 septembre :

Chute de la fausse membrane qui laisse une escarre importante, étendue.

Pesée 2 fois par semaine.

25 septembre : Dysurie

Pollakiurie

Douleurs vésicales

Poids : 48 kgs 600

26 septembre : Globe vésical

Incontinence par regorgement

Soins en urologie : présence d'un rétrécissement urétral

T.R. : prostate légèrement augmentée de volume

Urines :

albumine	0
urée	16 gr. 50
chlorures	4 gr. 50

rares leucocytes

quelques phosphates amorphes

Poids : 49 kgs 200

27 septembre : **Liqueur de Fowler** : 3 gouttes, 3 fois par jour

28 septembre : **Liqueur de Fowler** : 6 gouttes x 3

Poids : 49 kgs 800

29 septembre : **Liqueur de Fowler** : 9 gouttes x 3

30 septembre : **Liqueur de Fowler** : 12 gouttes x 3

1er octobre :

Poids : 49 kgs 400

3 octobre : **Poids** : 49 kgs 800

4 octobre : Hématurie terminale

La température s'allume à 39° 5

5 octobre : Température : 39°

Poids : 50 kgs 200

6 octobre : température : 39° 5

Arrêt des soins en urologie

7 octobre : Température 39° 7

Dysphagie

Liqueur de Fowler : 15 gouttes x 3 poursuivie jusqu'au 14 octobre

Poids : 50 kgs 800

8 octobre : Température : 39° 4

Angines à fausses membranes au niveau de l'émi-pharynx droit.

Adénopathie cervicale droite

9 octobre : Température : 39°

Poids : 50 kgs 400

10 octobre : Température : 38° 5

11 octobre : Température : 38° 9

Transfusions tous les trois jours

12 octobre : **Poids** : 50 kg.

13 octobre : Température : 39° 1

Poids : 50 kgs 600

Hépatrol - vitascorbol maintenus jusqu'au 21

14 octobre : Température : 39° 6

Amélioration locale de l'angine et de l'adénopathie

15 octobre : Température : 38° 9

Poids : 50 kgs

16 octobre : Température : 38° 9

Arrêt des transfusions

17 octobre : Température : 39° 9

18 octobre : Température : 38° 5

19 octobre : **Numération** :

G.R.	**2.220.000**
G.B.	**900**

Crase :

T.S.	6'
T.C.	3'

Poids : 50 kgs 800

20 octobre : Température : 39° 2

21 octobre : Poids : 51 kgs

22 octobre : Le malade se lève

Auréomycine : 2 gr. par jour poursuivie jusqu'au 14 novembre.

23 octobre : Température : 38° 9

Diarrhée

24 octobre : Température : 38° 1

Poids : 52 kgs

Ponction sternale : Moelle pauvre, très nombreuses cellules blastiques

Très rares cellules intermédiaires

Rares polynucléaires

Lignée érythroblastique diminuée mais normale d'évolution

Lignée mégacaryocytique normale :

26 octobre : Toujours pas de modification du volume du foie, de la rate et des ganglions hormis l'adénopathie cervicale droite.

27 octobre : La température tombe à 37°9, puis se maintient à 37°5. **Poids** : 52 kg.

28 octobre : Tension artérielle : 13-7.

29 octobre : Poids : 51 kg. 800.

30 octobre : Diminution de l'adénopathie cervicale droite.

F. et N. :

G.R.	**1.980.000**
G.B.	**600**
P.N.	14
E.	2
L.	72
M.	4
Blastes	8
Crase T.S.	4'
T.C.	5' 30"
Plaquettes	**93.000**

Sang : Tous les trois jours.

Phénergan : 1 comprimé.

3e octobre : Poids : 51 kg. 200.

2 novembre : Poids : 49 kg. 600.

3 novembre : Tension artérielle : 13-6.

7 novembre : Poids : 49 kg. 400.

8 novembre : F. et N. :

G.R.	**1.830.000**
G.B.	**600**
P.N.	23
E.	1
B.	0
L.	25
M.	1

9 novembre : Poids : 48 kg. 600.

11 novembre : Poids : 48 kg. 400.

14 novembre : Température : 38°5.

Liqueur de Fowler : 10 gouttes X 3 poursuivie jusqu'au 22 novembre.

Auréomycine : 1 gr. par jour poursuivie jusqu'au 19.

15 novembre : Température : 39°1.

Poids : 48 kg. 200.

16 novembre : **Poids** : 48 kg. 800.

17 novembre : **Poids** : 48 kg. 400.

18 novembre : **F.N.** :

G.R.	**2.280.000**
G.B.	**500**
P.N.	17
E.	0
B.	0
L.	31
M.	2
Crase : T.S. assez abondant	2'
T.G.	4, 30"

19 novembre : Auréomycine : 2 grammes poursuivie jusqu'au 21.

20 novembre : **Poids** : 48 kg. 400.

Selles : abondantes, environ 1 kg. parjour (en rapport avec l'auréomycinothérapie).

Plaquettes	**93.000**

22 novembre : **Poids** : inchangé.

Pénicilline : 1 million U.O. poursuivie jusqu'au 6 décembre.

25 novembre : **Poids** : 49 kg. 400.

Supposédol le soir, ou une demi-ampoule de sédol en injection.

26 novembre : Douleurs au niveau du creux poplité.

27 novembre : **Poids** : 49 kg. 400.

Tension artérielle : 13-7.

Transfusions quatidiennes poursuivies jusqu'au 6 décembre.

Aspirine tous les deux jours.

28 novembre : Température 40°1.

F. et N. :

G.R.	**2.640.000**
G.B.	**800**
P.N.	30
E.	0

B. 0
L. 15
M. 5

Selles abondantes.

Supposédol le soir.

29 novembre : Température : 40°3.

Pouls : à 120.

Hépatrol - caféine sous-cutanée poursuivis jusqu'au 6 décembre.

1er décembre : Température : 39°8.

Pouls : à 132.

Tension artérielle : 13-8.

2 décembre : Température : 36°5.

3 décembre : Température : 39°3.

Lavage de bouche au bicarbonate de soude.

4 décembre : Température : 40°1.

Pouls : à 132.

Tension artérielle : 12-6.

5 décembre : Température : 39°3.

6 décembre : Le malade **trépasse.**

COMMENTAIRE

Leucose aiguë aleucémique d'allure lymphoblastique, révélée à l'occasion de complications bucco-pharyngées.

L'installation clinique insidieuse se situe au mois de juillet.

C'est au cours de l'évolution hyperpyrétique qu'apparaît l'hépatho-spléno-adénomégalie.

Antibiotiques et Liqueur de Fowler sont utilisés en conjonction.

Une première cure arsenicale amène un gain de poids notable, un relèvement des globules rouges, mais reste sans action sur la leucopénie et la thrombopénie qui s'accentuent.

L'adénopathie cervicale droite regresse.

Le malade se lève.

La température, toutefois, demeure élevée à 39°2.

Cette amélioration incomplète est illusoire.

La seconde cure arsenicale est pratiquement inefficace, le malade expire le 6 décembre, c'est-à-dire 4 mois et demi après le début présumé de l'affection.

RESULTATS

Cette étude détaillée présente un double intérêt :

1° **dogmatique** : la fréquence du terrain paludéen est extrême dans nos contrées.

Les leucoses, au début, évoquent souvent un accès palustre.

(Cas : 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 15).

Dans le cas n° 2, une fièvre typhoïde a coexisté avec l'évolution de la leucémie myéloïde chronique, provoquant son réveil à l'occasion de complications.

Une bacillose pulmonaire a évolué en même temps qu'une leucémie myéloïde chronique, dans le cas n° 11.

L'arsenic et la streptomycine se sont montrés inopérants.

Outre un paludisme, un dolicho-colon, une rectite hyperplasique, le malade du cas n° 13 présente également des réactions sérologiques de la syphylis, très positives.

Dans le cas n° 6, la leucémie myéloïde chronique s'est greffée sur des antécédents palustres et dysentériques.

Nous voyons donc que ces malades avaient, la plupart, un passé chargé, c'est là une remarque étiologique pertinente.

Le patient n° 5 voit son diabète évoluer de concert avec la poussée leucosique, nécessitant une augmentation du dosage de l'insuline.

Le cas n° 3 donne l'occasion de saisir les rapports entre leucémie et grossesse ; la gravidité évolue quasi-normalement grâce au traitement, mais le placenta porte la marque de la leucémie et l'enfant décède trois mois après sa naissance.

Ces exemples suggéreraient que les leucémies n'évoluent généralement pas sur un terrain indemne.

D'autres remarques sont à faire concernant les cas n° 4, 14, 16 ; une leucémie myéloïde chronique apparaît chez un adulte jeune, dans le cas n° 4. la poussée aiguë brusque le cours de la leucémie lymphoïde du cas n° 14, relativement jeune pour cette forme, en dépit du traitement.

Cette leucose, d'aspect aigu, chez un sujet âgé, dans le cas n° 16 assombrit le pronostic.

Le point de vue didactique n'est, en conséquence, pas negligeable.

2° **thérapeutique** : Tous nos cas n'ont pas répondu avec la même constance, à la thérapie arsenicale.

L'usage de la Liqueur de Fowler a été précédé, suivi ou accompagné par celui des Rayons et des substances leucolysantes.

Nos cas de leucoses aiguës (n° 16 et 15) n'ont tiré aucun profit du Soluté de Fowler. Cependant, le cas n° 15 semble avoir été quelque peu amendé, la survie ayant atteint 5 mois.

Les leucoses lymphoïdes chroniques ont davantage bénéficié de notre cure. La patient n° 12 accuse ce jour une survie excédant deux ans. Par contre, le cas n° 13, bien que les courbes indiquent une tendance à la résolution, n'inspire pas un pronostic favorable.

Le traitement est voué à l'échec dans le cas n° 14. Il s'agissait d'une forme lymphoïde d'évolution aiguë apparue chez un adulte.

Les leucoses myéloïdes chroniques sont vraiment les seules variétés à répondre avec une relative assiduité à ce mode de thérapie.

CAS N° 1. — Uréthane, Rayons X, puis arsenic ont été tour à tour essayés. L'uréthane s'est montré inefficace, la Radiothérapie a amené une rémission, tout comme l'arsenic.

CAS N° 2. — Est influencé favorablement par les R. X et l'arsenic en cures alternés.

CAS N° 3. — La Liqueur de Fowler a permis une évolution normale de la grossesse. La terminaison brusque est une conséquence du post-partuna et non le résultat d'une rechute.

CAS N° 4. — L'inactivité manifeste de l'uréthane indique la radiothérapie ; l'arsenic confirme et stabilise les résultats amorcés par cette dernière.

CAS N° 5. — C'est un de nos meilleurs exemples. Traité essentiellement par la Liqueur de Fowler et dont la survie dépasse deux ans et demie.

CAS N° 6. — L'uréthane agit, bien que mal toléré, la cure arsenicale est radicale.

CAS N° 7. — L'arsenic doit être interrompu vu les accidents qu'il engendre, en particulier la polynévrite sensitivo-motrice, lente à régresser. La radiothérapie stabilise cette patiente.

CAS N° 8. — La radiothérapie est appliquée sur la rate pour réduire la splénomégalie considérable. La réponse à la Liqueur de Fowler est maintenue favorable avec difficulté car les courbes, lors de la deuxième cure indiquent une tendance évolutive.

CAS N° 9. — La radiothérapie adjointe à l'arsenic stabilise son action.

CAS N° 10. — C'est notre plus belle observation. Le patient doit, tant à la radiothérapie qu'à la Liqueur de Fowler, en particulier une survie atteingnant 32 mois.

CAS N° 11. — Traité uniquement avec l'arsenic pendant un mois, n'a pas répondu d'une manière très satisfaisante.

Une thérapeutique adéquate a été appliquée suivant les cas particuliers, en tenant compte de la tolérance du malade et des modifications hématologiques investies systématiquement.

Dans les résultats favorables :

— l'hyperleucocytose pathologique est réduite ;
— les cellules immatures sont diminuées ;
— la granulopénie est relevée ;
— l'anémie s'estompe ;
— les plaquettes ne semblent pas spécialement influencées ;
— l'embonpoint augmente et une vie sociale est possible.

Les accidents arsénicaux consistent en érythème, desquamation furfuracée, nodules cutanés, polynévrite sentivomotrice. Ce dernier accident est bien plus conséquent que les précédents (cas N° 7 notamment).

La cuti-réaction à la Liqueur de Fowler, très positive, confirme l'origine de ces manifestations (cas N° 4).

L'arrêt du traitement durant un certain temps, ainsi qu'une thérapeutique désensibilisatrice ont amélioré ces manifestations.

L'arsenic a été essayé dans les cas qui ont mal répondu à l'uréthane, à l'A.C.T.H. ; l'ypérite lui a été associé dans le but d'obtenir un effet meilleur.

Notre méthode de traitement en conjonction avec la radiothérapie et les agents chimiques est conforme à la conduite actuelle.

CHAPITRE IV

CONCLUSIONS

L'arsenic, qui a été longtemps connu comme une médication empirique des leucoses, repose, nous le savons maintenant, sur de sérieuses bases hématologiques et histologiques.

Les nombreux travaux étrangers, tant américains que suisses, ont grandement contribué à lui redonner la faveur qu'elle semble reconquérir aujourd'hui.

Notre expérience qui comprend :

— onze cas de leucémie myéloïde chronique ;

— trois cas de leucémie lymphoïde chronique ;

— deux cas de leucémie aiguë,

semble prouver que l'Arsenic, sous forme de Liqueur de Fowler, peut donner d'encourageants résultats, notamment dans les leucémies myéloïdes chroniques et lymphoïdes chroniques.

1° Elle nous a paru utile dans les leucoses myéloïdes, en association avec la grossesse, et l'on sait combien cette association est délicate à traiter par les Rayons X.

2° Elle nous a paru utile dans cas d'association Leucémie et Diabète.

3° Parmi nos malades atteints de leucémie myéloïde chronique, l'un d'eux mène une vie normale depuis 32 mois.

4° Parmi nos malades atteints de leucose lymphoïde, l'un d'eux, après une poussée aiguë, a survécu deux ans.

5° Parmi nos malades atteints de leucose aiguë, une enfant de quatre ans a survécu, avec les apparences d'un retour à la normale, cinq mois.

En somme, la Liqueur de Fowler nous a paru précieuse dans les formes chroniques ou subaiguës de leucoses, et elle a pu être donnée sans inconvénient, dans certains cas de leucose aiguë.

Toutefois, des accidents toxiques mineurs : Erythèmes, desquamations, nodosités cutanées, ont nécessité une réduction dans le dosage ; une polynévrite sensitivo-motrice a motivé l'arrêt de la médication.

Sans doute, la valeur de ce traitement ne peut être que palliative, mais un dosage bien conduit (en particulier à doses réfractées et progressives, sans dépasser 15 à 30 gouttes par jour, et rarement au delà) et bien contrôlé (en surveillant les moindres signes d'intoxication et la moindre altération des réflexes tendineux ainsi que les réactions cutanées) peut conduire, avec ou sans radiothérapie, à des rémissions parfois prolongées de certaines leucoses.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN J.-G. — Am. Int. Méd., 27, 382, 1947
2. AMATO F. — Rend. Acad. Naz. Lincei, 8, 5, 460 - 5, 1948
3. ARENDT J. et GLOOR W. — Strahlenthérapie, 44, 715, 1932.
4. BARKER S.-B. et SUMMERSON W.-H. — J., Biol., Chem., 138, 535, (1941).
5. BEDINGER P.-L. et LIMARZI C.-R. — Lab. And. Clin., Med., 32, 1394, 1947.
6. BETTMANN S. — Ziegler's Beitr. 23, 377 - 497, 1898.
7. BLOCK M.-H. — J. Lab. Clin. Méd. 33, 12, 1649, Déc. 1948.
8. BRANDT. — Kongresszbl. Inn. Med. 32, 107.
9. BUCHER C. — Z. Zellf, 30, 438 - 462 - 1940.
10. Craver L.-F. — Am. Méd. Assn., 136, 144, 1948.
11. CRESKOFF A.-J. — Blood, 3, 896, 1948.
12. CRUZ W.-D. — Blood, 3, 793, 1948.
13. CUTLER E.-G. et BRADFORD. — Am. Jour. Méd. Sci., 75, 74 - 84, 1878.
14. DARLINGTON C.D. et COLLER P.-C. — Hereditz A. 187 - 221 - 1947.
15. DRESEL K. — Biochem. Etschr., 178, 70, 1926.
16. DUPONT. — J. Am. Suppl. Gon. and Ven. Dis., 26, 96, 1942.
17. DUSTIN A.-P. — C.R. Soc. Biol. 93, 467, 1925 (a).
    C.R. Ass. D. Anat. Bâle, 10 - 14 avril 1938 (b).
    DUSTIN A.-P. et PITON R. — Bull. Acad. Rey. Méd. Belgique, 26-35, 1929 (c).
18. DUSTIN P. — Brit. J. Cancer, 4, 1, 48 - 59, 1947 (a).
    Nature 159, 794 - 7, 1947 (b).
    Le Sang, Tome 21, n° 4, 1950 (c).
19. ENGELBRECH - HOLM J. — Am. Ass. Adv. Sci. P. 419 - 1947.
20. EPPSTEIN — Strahlenther, 28, 799, 1928.
21. FALCONER. — The Am. Jour. of med. sci, 216, 581, 1948.
22. FIESCHI A. — Sémiologia del Midello Osseo, Pavia, B. Bianchi, 1938.
23. FLORY C.-M. — Am. Assn. Adv. Sci. P. 291, 1945 (a).
    Cancer Res. 3, 729, 1943 (b).
24. FORKNER C.-E. et SCOTT M.-N. — J.A.M.A. 97, 3 - 5, 1931 (a)
    FORKNER C.-E. — Méd. Clin. North Amer., 15, 1057, 1932 (b).
    Th. Mac. Millan Company : Leukemia and Allied disorders, New-York, 1938 (d).
    J. Am. Med. Ass., 115 - 126, 1940 (d).
25. FOSDICK L.-S., FAUCHER O.-F. et CALENDRA J.-C.— Science 96, 45, 1942.

26. FOWLER Thomas. — Pharmacie Galenique. t. 785. 1949
Codex Français 1949. 7me Edition.
27. GLOOR. — Munch. Nud. Wschr., 1930. 1036 U. 1098 Heilung
28. GREEN et LUSHBAUCH. — Cités par P. DUSTIN : Le sang.
Tome 21. N° 4. 1950.
29. GUYER ET CLAUS. — Cités par P. DUSTIN : Le sang. Tome
21. N° 4. 1950.
30. HADDOW. — Nature. 157. 500. 1946 (a).
Note On the chemotherapy of Cancer : Brit. Med. Bull
Vol. 4. P. 417. 45-47 (b).
31. HEINECKE. — Wie Verhalten Sich Die Blutbildenden organe
Bei Der Modernen Tiefenbestrahlung ebend 1913. N°
48. Mitt. Grenzgeb. Med. U. chir. bd. 14. 1905.
32. Hertwig G. — Anat. Anz E.B.G. Bd). 1924. 58. 223. 7.
33. HIRSCHBOECK J.-S. — J.A.M.A. 136. 90. 1948.
34. HOFFMAN — Ther. Gengenw. Salvarsan - 1925. 276.
35. HOLSTI OSTEN. — Nouveau traite de pathologie interne (Ch
Laubry). 3. 2. Maladies du sang et des organes hema-
topoietiques : Les leucemies. P. 139. 1933).
36. HOLZKNECHT. — Kongressbl. Un. Med. 50. 107.
37. HUGGINS. — Cites par P. DUSTIN : Le Sang. T. 21. 4. 1950
38. HUNTER F.-T., KIP A.-F., IRWIN J.-W — J Pharmaco an
Expert Therap., 76. 207. 1942.
39. INAHA. — Am. Jour. of disease of children. T. 16. 1. P. 1
12. 1918.
40. JAFFE W.-G. — Cancer Res. 7. 107. 1947.
41. KAUER G.-L. — The Am. Jour. of Med Sci. 216. 589. 1948
42. KENDEL E.-V. et LEROY G.-V. — Arch. int. med., 50. 846
1937.
43. KIENLE F. — Die Sternal Punktion in der diagnostick. G
Thienne, Leipzig. 1943.
44. KIRSCHBAUM A. — Proc. Soc. Exp. Biol. and med. 65. 62
1947 (a).
Proc. Soc. Exp. Biol. 68. 377. 1948 (b).
45. KLEWITZ et SCHUSTER. — Cités par O. NAEGELI dans so
ouvrage : Blutkrankheiten Nudblutdiagnostick. Fauft
auflage 1931.
46. KREBS H.-A. — Ztschr. F. Physiol. Chem. 247. 191. 1933 (a)
KREBS H.-A. et JOHNSON : Enzymologia. 4. 1
1937 (b).
47. LACASSAGNE — Cours au collège de France. 1950. Cité pa
R. LATARGET dans « Les Acquisitions médicales r
centes ».
48. LATARGET R. — « Les Acquisitions médicales recentes
Ed. Flammarion. 1950. P. 372.
49. LAW. — Proc. nat. acad. sci., 33. 204. 1947 (a).
Proc. Exp. Biol. and med. 65. 138. 1947 (b).

50. LEVAN A. and OSTERGREEN. — Hereditas (Lund.) 1943. 29, 381, 443.
51. LISSAUER. — Zwei Faile Von Leucoemia Berlin Klin. Wchuschr, 2, 403 - 402, 1865.
52. LOWENBURG H. — New-York Med. Jour., 16 avril 1919.
53. LOWRIE O.-H. — Jour. Pharm. and Exp. Ther., 76, 221, 1942.
54. LUDFORD R.-G. — Arch. F. exper. Zellr., 18, 411 - 41, 1936.
55. MALLARME J. — Encyclopédie, 1re Ed. thérapeutique, 22, 2, 6. 1947 (c).
56. MINOT. — Cité par NAEGELI : Blutkrankheiten Und. Blutdiagnostik, Funft auflage, 1931.
57. MOESCHLIN S. — Weshr. 1947 in Duek. Helvat. Med. Acta. 14, 279, 1947 (a).
Die Milz Punktion ; Bruno Schwabe et Cie Verlag. Basel 1947 (b).
58. MURPHY J.-B. — Science, 104, 427, 1946.
59. NAEGELI O. — Blutkrankheint Und Lutdiagnostik. Funfte Auflage 1931.
60. NETTLASHIP A. — J. Nat. Cancer. Inst., 4. 309. 1943.
61. NEUBAUER O. — Brit J. Cancer, 1947, Tome 1, P. 188.
62. OLMER J. — Semaine des Hôpitaux de Paris N° 92 1950 « Existe-t-il un stade Infra-Clinique des Leucémies ? »
63. OSGOOD et CHU I.-E. — Blood 3, 911, 1948.
64. PATERSON E. et ses collaborateurs. - Lancet, 1, 677, 1946 (a).
PATERSON E. — Am. Assn. Adv. Sci., P. 401, 1947 (b).
65. PENROSE L. and QUESTEL J.-H. — Biochem J. 31. 266. 1937.
66. PETREN et ODIN. — Therap. D. Gegen. 1925. H. 1. 5. 1 (Cité par de Castello).
67. PINEY A. — Blood 3, 885. 1948 (a).
« Le Sang », 20, 372, 374, 1949 (b).
PINEY et WYARD. — Clinical Atlas of Blood Disease. Sixth Edition, the Balackiston Company, Philadelphia (c).
68. PITON R. — Arch. Int. Med. Exp., 1929, 5, 355 - 411.
69. POUL-BOSTRUP MADSEN. — « Le Sang ». Tome 21. N° 4. 1950 (Action of Nitrogen Mustard, Potassium Arsenite and Uréthane on Living Cells In Vitro).
70. ROHR K. — Das Menschliche Knockenmark, eGorg. Thienne. Verlag. Lepzig. 1940.
71. RUMMO. — Semaine Médicale 1894 (Cité par Dujardin-Beaumetz : Dictionnaire de thérapeutique, supplément P. 94 - 95, Paris, Octave Douin, Editeur 1895).
72. SCHILLER I. — Arch. F. Entwickl. Mek., 27, 560 - 609. 1909.
73. SCHULZE E. — Dent. Med. Woch. 72. 153. 1947 (a).
Dent Med. Wshr., 72. 371, 1947 (b).
74. SCOTT-WARTHIN. — Strahlent. Her. B.D. 4, 1940.
75. SENN N. — Med Rec. 64, 281, 1903.

76. STEPHENS and LAURENS. — Annal. of. Int. Med., 9, 1488, 1935 - 36 (a)
STEPHENS O.-J. — Am. Jour. Med. Sci., 194, 25, 1937 (b).
77. STORTI-MAURI VENTURA. — Cités par P. DUSTIN « Le Sang », T. 21, N° 4, 1950.
78. SUMMERSON W.-H. — Fed. Proc. de 112, 1943.
79. SZENTIGYORGY. — Ztschr. F. Physiol. Chem., 236. 1, 1935.
80. VOEGTLIN C. et ROSENTHAL S.-M. et JOHNSON J.-M. — Us. Public, Health, Reports 46, 339, 1931.
81. VOGT : « Le Sang », T. 21, N° 4, 1950, cité par P. DUSTIN.
82. WARREN. - C.-O. — Am. Jour. Physol., Vol. 139, 719, 1943 (a). J. Cel. and Compan. Physiol., 19, 193, 1942.
83. WATJEN. — Virchows Arch. B.D., 256, 586, 1923.
84. WATKINS C.-H., COOPER T., GIFFIN H.-Z. — Blood, 3, 892, 1948.
85. WEIR D.-R. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med, 66, 268, 1947.
86. WINIWATER — Langenbecks Arch. Bed. 18, Cité Par Arendt : Strahlentherapie 44, 715, 1932.

LEGENDE

GLOBULES ROUGES :

GLOBULES BLANCS :

MYELOBLASTES (Cel. Im.) :

METAMYELOCYTES (Cel. Im.) :

POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES (Pn) :

LYMPHOBLASTES (Cel. Im.) :

LYMPHOCYTES (L) :

POIDS (Pds) :

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 11
Plan 13

CHAPITRE I

Rappel sur les leucoses 14
Traitement en particulier pour l'uréthane 17

CHAPITRE II

L'Arsénothérapie
Historique 23
Les différentes préparations 24
La Liqueur de Fowler 26
Mode d'action 29
Administration 42
Etude comparative avec les Rayons X et l'uréthane . 45

CHAPITRE III

Observations 52
Résultats 143

CHAPITRE IV

Conclusions 147
Bibliographie 149
Légende 153
Table des matières 155

VU :

Le Président du Jury :

Monsieur le Professeur BENHAMOU

Le Doyen :

Monsieur le Professeur SARROUY

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 16 avril 1952

Le Recteur de l'Université

GAU